

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**



Karine Zortéa

**Efeitos do resveratrol nos marcadores de risco cardiovascular e
desempenho cognitivo em pacientes com esquizofrenia: um ensaio
clínico randomizado**

Porto Alegre, 2016

Karine Zortéa

Efeitos do resveratrol nos marcadores de risco cardiovascular e desempenho cognitivo em pacientes com esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial à obtenção do título de Doutor(a).

Orientador:

Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu

Porto Alegre, 2016

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte de Abreu, pela oportunidade, confiança e aprendizado.

À equipe do Programa de Esquizofrenia e Demências (Prodesq)/HCPA, pelos anos de convívio e pela parceria multidisciplinar, especialmente às nutricionistas Viviane Carvalho Franco e Lísia R. Guimarães.

Aos colegas do Laboratório de Psiquiatria Molecular/HCPA pela ajuda prestada e pela convivência durante este período.

Às psicólogas Paula Guimarães, Mariana P. Poletto, Ana Caroline R. Santana e Luiza P. Goldenfum pelo auxílio na coleta de dados.

Aos professores e alunos da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) pela oportunidade de aprendizado na prática docente, em especial às Profas. Valdeni T. Zani e Estela Rabito, por compartilharem seus conhecimentos e experiências.

Aos colegas do Programa de Atenção Domiciliar do Grupo Hospitalar Conceição pela parceria, amizade e troca constante de conhecimentos.

Aos pacientes por me motivarem profissional e pessoalmente.

À CAPES pela bolsa de pesquisa fornecida e ao FIPE-HCPA pelo apoio financeiro que permitiu a execução do estudo.

À minha família pelo carinho e incentivo. Ao meu noivo pelo companheirismo e amor. Aos meus amigos pelos momentos de descontração. Sem eles, eu não teria forças para continuar.

Muito obrigada a todos por contribuírem com o desenvolvimento e conclusão deste trabalho!

RESUMO

ZORTÉA, Karine. Efeitos do resveratrol nos marcadores de risco cardiovascular e desempenho cognitivo em pacientes com esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado. 2016, 123f. (Tese) Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2015.

Introdução: Pacientes com esquizofrenia geralmente apresentam obesidade e diversos distúrbios metabólicos, como estresse oxidativo e inflamação. Esses pacientes tem expectativa de vida mais baixa e a principal causa de mortalidade são as doenças cardiovasculares. Além disso, a função cognitiva é um dos determinantes mais críticos da qualidade de vida nesta patologia. Neste contexto, o resveratrol é um composto polifenólico natural que tem sido associado à diminuição do estresse oxidativo e da inflamação, bem como à ação neuro e cardioprotetora. No entanto, não existem estudos sobre o resveratrol em esquizofrenia. Por isso, o objetivo deste estudo foi determinar a eficácia da suplementação com resveratrol em fatores de risco cardiovasculares, estresse oxidativo e cognição em indivíduos com esquizofrenia. **Métodos:** Este estudo é um ensaio clínico randomizado que incluiu 19 pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (DSM-IV e CID-10) selecionados por conveniência, de acordo com os critérios de inclusão. Os pacientes foram randomizados para receber resveratrol (200mg/dia) ou placebo (200mg/dia) e orientados a utilizar a suplementação durante um mês. Todas as aferições foram realizadas no início e ao final do estudo. Os participantes tiveram suas medidas antropométricas aferidas (peso, altura, circunferência abdominal, percentual de gordura) e responderam verbalmente a um questionário de anamnese clínica e alimentar. Foram coletadas amostras de sangue para avaliação dos parâmetros de marcadores cardiovasculares (citocinas, proteína C-reativa - PRC), de estresse oxidativo (glutathione peroxidase - GPx, *thiobarbituric acid reactive species* - TBARS) e exames sanguíneos de rotina (perfil lipídico, glicose de jejum). Os pacientes participaram de uma entrevista psicológica para avaliação da cognição (testes Hopkins, Wais-R, Stroop) e de sintomas da doença (teste BPRS). Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e estavam em tratamento crônico com antipsicótico atípico (apenas clozapina). **Resultados:** Os participantes apresentaram características antropométricas e bioquímicas homogêneas no início do estudo. Após um mês de suplementação, observamos redução dos triglicerídeos no grupo resveratrol e piora significativa do perfil lipídico no grupo placebo. Em relação aos marcadores de estresse oxidativo, houve redução do TBARS e da PCR no grupo resveratrol e aumento do TBARS e da PCR no grupo placebo. Houve aumento da GPx no grupo resveratrol e redução no grupo placebo. Não houve melhora na performance cognitiva após suplementação com resveratrol. **Conclusão:** Este estudo traz evidências clínicas de grande importância na relação terapêutico-nutricional do paciente com esquizofrenia. Após um mês de suplementação com resveratrol (200 mg/dia), as variáveis e os marcadores analisados não melhoraram significativamente porém, pudemos observar diversas alterações relevantes na prática clínica. Dosagens do perfil lipídico pioraram no grupo placebo, mas não no grupo resveratrol. Embora não foram encontradas diferenças significativas, podemos assumir que o resveratrol pode prevenir danos no perfil lipídico. Além disso, a suplementação com resveratrol demonstrou uma tendência à diminuição da peroxidação lipídica, estresse oxidativo e inflamação. Não houve melhora na performance cognitiva dos participantes. Estes resultados indicam que o resveratrol merece atenção adicional para cuidados clínicos com esquizofrenia devido ao seu papel na prevenção de comorbidades, risco cardiovascular e estresse oxidativo. Há a necessidade de mais estudos para determinação de dose-efeito, duração do efeito, efeitos a curto e longo prazo.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Nutrição. Doenças Cardiovasculares. Estresse Oxidativo.

ABSTRACT

ZORTÉA, Karine. Efeitos do resveratrol nos marcadores de risco cardiovascular e desempenho cognitivo em pacientes com esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado. 2016, 123f. (Tese) Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento – Faculdade de Medicina – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2015.

Background: Patients with schizophrenia are generally obese and have several metabolic disorders, such as increased oxidative stress and inflammation. Additionally, such patients have a lower life expectancy and the main cause of their increased mortality is cardiovascular disease. Cognitive function is one of the most critical determinants of quality of life in this pathology. Resveratrol is a natural polyphenolic compound has been reported to decrease oxidative stress, attenuate inflammation, neuroprotective and cardioprotective action but there are no studies regarding resveratrol on schizophrenia. The objective of this study was to determine the efficacy of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors, oxidative stress and cognition in individuals with schizophrenia. **Methods:** This is a 1-month randomized, double-blind controlled trial in which 19 men with a diagnosis of schizophrenia were assigned to either a resveratrol supplement group (200 mg/day) or a placebo group (200 mg/day). All measurements were taken on the first and last day (day 1 and day 30) of the 1-month follow-up. Nutritional evaluation was conducted by anthropometric data (weight, height, waist and hip circumference, body fat percentage) and food intake was estimated through a 24-h Recall Survey. Clinical evaluation included thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), glutathione peroxidase (GPx), and C-reactive protein (CRP), lipid profile and glucose levels. Trained psychologists with expertise in psychiatric disorders assessed psychopathology severity (BPRS) and neuropsychology performance (Hopkins, Wais-R, Stroop). All participants had been on a stable dose of clozapine (an atypical antipsychotic) for at least 6 months and provided signed informed consent. **Results:** The resveratrol and placebo groups were similar in baseline characteristics. Triglycerides decreased in the resveratrol group after 1 month of supplementation. In the placebo group, we found a significant worsened in lipid profile. TBARS and CRP show a clear increasing trend in the placebo group and a decreasing trend in the resveratrol group whereas GPx increased in the resveratrol group and decreased in the placebo group. There were no significant improvements in neuropsychology performance and psychopathology severity. **Conclusion:** We did not observe significant changes after 1-month of resveratrol supplementation (200 mg daily). It was possible to note that the lipid profile in the placebo group worsened and, although no significant differences were found, we can assume that resveratrol might prevent lipid profile damage. Resveratrol supplementation demonstrated a tendency to reduce lipid peroxidation, oxidative stress and inflammation. Resveratrol did not improve neuropsychology performance and psychopathology severity. These findings indicate that resveratrol deserves additional attention for the clinical care of schizophrenia due to its role in comorbidity and cardiovascular disease prevention. Further studies are needed to determine dose-effect, effect duration, short and long term effects.

Keywords: Schizophrenia. Nutrition. Cardiovascular Disease. Oxidative Stress.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplos de espécies de uva tinta.....	27
Figura 2 – Resumo dos efeitos benéficos do resveratrol na prevenção ou tratamento de doenças.....	30

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Descrição da estrutura dos artigos da tese.	13
Quadro 2 – Avaliação e monitorização de riscos metabólicos em pacientes com esquizofrenia.....	21
Quadro 3 – Recomendações nutricionais para cada alteração metabólica.....	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Efeitos metabólicos dos antipsicóticos atípicos.....	19
Tabela 2 – Impacto de mudanças alimentares e de estilo de vida sobre a hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e aumento do HDL-c.....	23
Tabela 3 – Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos.....	23
Tabela 4 – Quantidade de polifenóis em alguns alimentos.....	26
Tabela 5 – Teores de resveratrol em vinhos tintos e sucos de uva.....	28

ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Ácidos Graxos
BMI	Body Mass Index
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CAT	Catalase
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
C-INDEX	Conicity Index
CT	Colesterol Total
CVD	Cardiovascular Disease
CRP	C-reactive Protein
DCV	Doença Cardiovascular
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA
GPx	Glutathione Peroxidase
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL-c	HDL-Colesterol
HVLT	Hopkins Verbal Learning Test
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL-c	LDL-Colesterol
MS	Metabolic Syndrome
NAC	N-acetylcysteine
NCEP ATPIII	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
OMS	Organização Mundial da Saúde
OS	Oxidative Stress
PCR	Proteína C-reativa
PRODESQ	Programa de Esquizofrenia e Demência do HCPA

PUFAs	Polyunsaturated Fatty Acids
SCID-I	Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis I Disorders
SD	Standard Deviation
SIRT1	Sirtuina 1
SM	Síndrome Metabólica
SN	Se Necessário
SOD	Superóxido Dismutase
SZ	Schizophrenia
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Species
TG	Triglicerídeos
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VCT	Valor Calórico Total
WAIS-R	Weschler Adult Intelligence Scale - Revised
24HR	24-hour recall survey

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	13
1 INTRODUÇÃO	14
1.1 JUSTIFICATIVA.....	15
1.2 OBJETIVOS.....	15
1.2.1 Objetivo geral.....	15
1.2.2 Objetivos específicos.....	16
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1 ESQUIZOFRENIA	17
2.2 ESQUIZOFRENIA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES	18
2.3 ESQUIZOFRENIA, ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO	20
2.4 ESQUIZOFRENIA E NUTRIÇÃO	21
2.5 O PARADOXO FRANCÊS	25
2.6 RESVERATROL	25
2.7 RESVERATROL: EVIDÊNCIAS	29
2.8 RESVERATROL: MECANISMOS DE AÇÃO	31
3 ARTIGOS	33
3.1 ARTIGO 1	34
Resveratrol reduz a proteína C-reativa e o colesterol em paciente com esquizofrenia.....	34
3.2 ARTIGO 2	39
Suplementação com resveratrol em pacientes com esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado avaliando glicose e fatores de risco cardiovascular	39
3.3 ARTIGO 3	49
Estresse oxidativo, antioxidantes e inflamação em um mês de suplementação com resveratrol em pacientes com esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado.....	49
3.4 ARTIGO 4	63
Suplementação com resveratrol não melhora a cognição em pacientes com esquizofrenia: resultados de um ensaio clínico randomizado	63
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
ANEXOS	90
ANEXO A – PROJETO DE PESQUISA, NA VERSÃO APROVADA PELO COMITÊ DA ÉTICA E PESQUISA*	91
ANEXO B – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DA ÉTICA E PESQUISA.....	114
ANEXO C – ADENDO AO PROJETO N° 11/0553.....	115
ANEXO D – ADENDO AO PROJETO N° 11/0553.....	117
ANEXO E – REGISTRO NO CLINICAL TRIALS	119
ANEXO F – REGISTRO NA PLATAFORMA BRASIL.....	120
ANEXO G – DETALHES METODOLÓGICOS ADICIONAIS.....	121
ANEXO H – JUSTIFICATIVA PARA PRORROGAÇÃO DA DEFESA DA TESE	122

ANEXO I – APRESENTAÇÃO DE PÔSTER NO RESVERATROL REGIONAL MEETING 2015, DIJON - BOURGOGNE – FRANCE	123
--	------------

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Efeitos do resveratrol nos marcadores de risco cardiovascular e desempenho cognitivo em pacientes com esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 05 de abril de 2016. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

- 1) Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
- 2) Artigos 1, 2, 3 e 4 (Quadro 1)
- 3) Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

Quadro 1 – Descrição da estrutura dos artigos da tese.

Título do artigo	Situação	Desfecho
1. Resveratrol Reduces C-reactive Protein and Cholesterol in Schizophrenia	Publicado no <i>“International Neuropsychiatric Disease Journal”</i>	Redução da PCR, dos triglicerídeos e colesterol após suplementação com resveratrol.
2. Resveratrol Supplementation in Schizophrenia Patients: A Randomized Clinical Trial Evaluating Serum Glucose and Cardiovascular Risk Factors	Publicado na <i>“Nutrients”</i>	Redução dos triglicerídeos no grupo resveratrol. Piora significativa do perfil lipídico no grupo placebo.
3. Oxidative stress, antioxidants and inflammation in a 1-month follow-up of resveratrol supplementation in schizophrenia patients: a randomized clinical trial	Submetido à <i>“Nutrients”</i>	Redução do TBARS e da PRC no grupo resveratrol. Aumento do TBARS e da PCR no grupo placebo. Aumento da GPx no grupo resveratrol e redução no grupo placebo.
4. Resveratrol supplementation did not improve cognition in patients with schizophrenia: results from a randomized clinical trial	Submetido ao <i>“Frontiers in Nutrition”</i>	Não houve melhora na performance cognitiva após suplementação com resveratrol.

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é considerada um transtorno psiquiátrico grave em que os indivíduos acometidos requerem um sistema de cuidados multidisciplinar que incluem abordagem terapêutica, farmacológica, intervenções psicológicas, nutricionais e sociais (Mojtabai et al., 1998). A prevalência de doenças cardiovasculares e diabetes na esquizofrenia é entre duas e três vezes maior do que na população em geral (WHO, 2015), sendo que as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade nestes pacientes (Elkis et al., 2008).

A alimentação dos pacientes com esquizofrenia é rica em gorduras e pobre em fibras, vitaminas e antioxidantes, quando comparados com a população geral (McCreadie et al., 1998), refletindo as más escolhas alimentares desses pacientes e sua associação com a obesidade e com as DCV (Brown et al., 1999; Cardoso et al., 2010; Wu, 2009). Os problemas decorrentes da alimentação inadequada, como obesidade, dislipidemia e diabetes, além de prejudicarem o funcionamento psicossocial, também estão associados à aceleração de processos biológicos, como o estresse oxidativo e processos inflamatórios (Garcia-Alonso et al., 2004; Sirota et al., 2015). O estresse oxidativo e a inflamação estão envolvidos na patogênese da aterosclerose, complicações da diabetes, resistência à insulina e envelhecimento (Ghanim et al., 2010).

O estresse oxidativo produz efeitos deletérios com indução da peroxidação lipídica nas membranas, proteínas e genes (Mahadik et al., 2001) que, por sua vez, está associado a complicações no tratamento da doença. Neste contexto, antioxidantes podem reduzir os sintomas de depressão, melhorar as funções cognitivas e a qualidade de vida (Volchegorskii, Mester, 2007), influenciando de forma favorável o bem-estar social e funcional (Verde, 2007), o que é muito promissor como adjuvante no tratamento de doenças psiquiátricas.

Dietas ricas em gordura, especialmente as gorduras saturadas, induzem a ativação de uma resposta inflamatória nas áreas do hipotálamo envolvidas com o controle da fome e da termogênese, aumentando a expressão de uma série de citocinas pró-inflamatórias ou biomarcadores de inflamação no tecido adiposo (Hotamisligil, 2006). Os mecanismos fisiológicos em que isso acontece englobam a produção de várias adipocitocinas, incluindo adiponectina, resistina, leptina e/ou

citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Essas citocinas pró-inflamatórias afetam certos tecidos-alvo, causando inflamação através da ativação de fatores de transcrição que resultam no recrutamento e ativação de macrófagos e infiltração de linfócitos. Todos esses processos estão correlacionados com propensão a desenvolver eventos isquêmicos. Além disso, esse processo inflamatório prejudica os circuitos neuronais que mantêm o controle homeostático das reservas corporais de energia, favorecendo assim o ganho de massa adiposa, estando associado com resistência à insulina e disfunção endotelial (Hotamisligil, 2006).

Diversos estudos indicam um efeito benéfico do resveratrol, um polifenol encontrado em grande quantidade nos produtos de uvas tintas (Malacrida, Motta, 2005), na promoção da saúde e tratamento de doenças crônicas devido a sua ação anti-inflamatória, antioxidante e neuroprotetora (Catalgol et al., 2012; Tang et al., 2014). Neste contexto, surgiu o interesse em estudar os efeitos desta substância como adjunto ao tratamento da esquizofrenia.

1.1 JUSTIFICATIVA

Indivíduos com esquizofrenia apresentam alto risco cardiovascular e alta mortalidade por esta causa. O resveratrol tem sido associado com diversos mecanismos de proteção à saúde. O presente estudo justifica-se pela ausência de estudos avaliando os efeitos da suplementação com resveratrol em indivíduos com esquizofrenia.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar as alterações nos marcadores de risco cardiovascular em pacientes com esquizofrenia após suplementação com resveratrol.

1.2.2 Objetivos específicos

- comparar os níveis de citocinas e de estresse oxidativo dos pacientes com esquizofrenia antes e depois da suplementação com resveratrol.
- avaliar as variáveis antropométricas (peso, estatura, circunferências da cintura e do quadril) antes e depois da suplementação com resveratrol.
- avaliar as variáveis bioquímicas (perfil lipídico, glicose, PCR) antes e depois da suplementação com resveratrol.
- avaliar se existe alteração nos sintomas da doença e parâmetros cognitivos dos pacientes suplementados com resveratrol.
- comparar as variáveis deste estudo entre o grupo de pacientes suplementados com resveratrol e o grupo suplementado com placebo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é uma doença mental grave que afeta em torno de 0,5 a 1% da população, mais de 21 milhões de pessoas em todo o mundo. A incidência é de um a sete casos novos por ano a cada 10.000 habitantes, dependendo do critério diagnóstico adotado. É mais comum em homens (12 milhões) do que em mulheres (9 milhões). Casos novos são raros antes da puberdade e após os cinquenta anos (WHO, 2015; Mari, Leitão, 2000).

É uma doença caracterizada por delírios, alucinações, discurso e comportamentos desorganizados, e outros sintomas que causam disfunção social ou ocupacional (APA, 2014). Usualmente, mantém-se clara a consciência e a capacidade intelectual, embora certos déficits cognitivos possam evoluir com o passar do tempo. Os fenômenos psicopatológicos mais importantes incluem transtornos do pensamento, distorções da percepção, ideias delirantes de controle, de influência ou de passividade, inapropriados ou embotados, vozes alucinatórias que comentam ou discutem com o paciente, e sintomas negativos, tais como apatia, escassez de fala, lentidão, embotamento de afeto, passividade, falta de iniciativa e comunicação verbal pobre (OMS, 1993). Portanto, ocorre uma mudança significativa na qualidade de alguns aspectos do comportamento pessoal, como a perda de impulso e interesse, falta de objetivo, ociosidade, atitude introspectiva e de retraimento social (OMS, 1993).

Para o diagnóstico, os sintomas devem estar presentes durante seis meses, e incluir pelo menos um mês de sintomas ativos (APA, 2014). Os sintomas podem ser classificados em positivos e negativos, sendo que os positivos refletem um excesso ou distorção das funções normais como delírios e alucinações, e os negativos trazem uma diminuição ou até a perda dessas funções como a retirada de contatos sociais e o abrandamento de respostas emocionais (DSM-IV-TR, 2003).

Existem diferenças entre os gêneros em relação ao perfil clínico, curso da doença, resultado do tratamento, gravidade dos sintomas, função cognitiva, bem

como nos efeitos colaterais dos antipsicóticos, incluindo o ganho de peso e obesidade (Zhang et al., 2012; Hui et al., 2015).

Não existe um único fator causal para a esquizofrenia. Considera-se que a doença pode ser provocada pela interação entre genética e fatores ambientais. Estes últimos incluem a exposição precoce a certas infecções (por exemplo, tuberculose), a desnutrição durante a gravidez e na infância, e problemas durante o parto. Vários fatores psicossociais também contribuem para a esquizofrenia, incluindo a urbanização, a imigração, o trauma psicológico e o estresse (WHO, 2015).

O tratamento envolve o uso de medicamentos antipsicóticos, que podem ser classificados em típicos ou de primeira geração, e em atípicos ou de segunda geração. Os antipsicóticos típicos são associados com sintomas extrapiramidais (como parkinsonismo, distonias, acatisia e discinesia tardia) e outros eventos adversos graves que têm consequências significativas na qualidade de vida. Já os antipsicóticos atípicos podem trazer maior segurança e tolerabilidade e têm demonstrado ser significativamente mais eficazes que os típicos no controle dos sintomas negativos e em diversas escalas de qualidade de vida e de funcionamento social (Saleem et al., 2002; Monteiro, Louzã, 2007).

2.2 ESQUIZOFRENIA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A expectativa de vida na esquizofrenia é cerca de 20% inferior a da população geral (Cerqueira Filho et al., 2006). Pessoas com esquizofrenia têm maior probabilidade (2 a 2,5 vezes) de morrer em idade precoce devido a doenças físicas, tais como DCV, metabólicas e infecciosas (WHO, 2015; Bresee et al., 2011; Johnsen et al., 2011). As DCV são a principal causa de mortalidade dos pacientes com esquizofrenia (Elkis et al., 2008), correspondendo a 34% em homens e 31% em mulheres, enquanto as neoplasias correspondem a 13-16% e doenças respiratórias 8-9% (Cerqueira Filho et al., 2006).

Isso acontece devido aos hábitos de vida destes indivíduos e, em parte, pode ser atribuído ao tratamento antipsicótico, pois ambos podem contribuir com o aumento de peso e, como consequência, levar à obesidade (WHO, 2015). Sabe-se

que a obesidade aumenta em, aproximadamente, duas vezes as chances de desenvolver fatores de risco cardiometabólicos quando comparados com indivíduos com peso adequado (Said et al., 2010).

Apesar das vantagens, o uso de antipsicóticos atípicos está associado ao ganho de peso e alterações metabólicas como dislipidemia, síndrome metabólica (SM) e diabetes (Elkis et al., 2008). Henderson e cols. (2005) estimaram um aumento de 9% no risco de DCV em pacientes que usavam clozapina em um período de 10 anos. Wysokinski (2014) observou que pacientes com esquizofrenia que utilizam clozapina têm níveis mais elevados de glicose em jejum em relação ao grupo de controles saudáveis. Os níveis de insulina no grupo clozapina se correlacionaram com o peso, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, gordura corporal e os níveis de ácido úrico, reforçando o papel da obesidade abdominal como um fator de risco importante para a resistência à insulina.

Entre os antipsicóticos atípicos, a clozapina e a olanzapina são os responsáveis pelo maior ganho de peso e elevação de triglicerídeos, enquanto a ziprasidona e aripiprazol parecem não interferir ou causar ganhos mínimos. A quetiapina e risperidona podem ter o risco de eventos metabólicos aumentados quando estiverem associadas a medicações que elevem o peso corporal (Tabela 1) (Cerqueira Filho et al., 2006; ADA, 2004).

Tabela 1 – Efeitos metabólicos dos antipsicóticos atípicos.

Antipsicótico	Ganho de peso	Diabetes	Dislipidemia
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidona	++	?	?
Quetiapina	++	?	?
Aripiprazol	+/-	-	-
Ziprasidona	+/-	-	-

(+): aumento; (-): sem efeito; (?): resultados controversos

Fonte: adaptado de ADA, 2004.

2.3 ESQUIZOFRENIA, ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO

Acredita-se que o aumento do estresse oxidativo e os processos inflamatórios podem ser relevantes para a fisiopatologia da esquizofrenia (Dadheech et al., 2008; Sirota et al., 2015; Aguiar et al., 2010).

Pacientes com esquizofrenia, desde o início da doença e previamente a qualquer tratamento, apresentam baixos níveis das enzimas antioxidantes e da capacidade antioxidante total quando comparados a controles saudáveis, assim como um aumento no estresse oxidativo e peroxidação lipídica. Essa condição piora com o aumento da idade, tabagismo, escolaridade, estilo de vida, e nos estágios crônicos da esquizofrenia, sendo que o gênero não demonstra diferenças (Dadheech et al., 2008; Dietrich-Muszalska, Kontek, 2010; Mico et al., 2011; Yao et al., 1998). Sabe-se que vários parâmetros na patogênese da esquizofrenia, tais como idade de início da doença, severidade dos sintomas, presença de sintomas negativos e subtipo da doença, estão associados com o nível de estresse oxidativo, e não apenas a presença da doença em si. Porém, não há evidências em relação ao tempo de doença (Pazvantoglu et al., 2009).

A inflamação tem sido relacionada com diversos distúrbios mentais. Estudos ao longo dos últimos anos demonstram anormalidades no sistema imune de pacientes com esquizofrenia e sugerem que uma condição pró-inflamatória do sistema imune induz à neuroinflamação e, como consequência, aos sintomas psicopatológicos (Aguiar et al., 2010).

A esquizofrenia parece estar relacionada com um desequilíbrio nos níveis de citocinas, provocando redução das citocinas anti-inflamatórias e aumento das citocinas pró-inflamatórias (Aguiar et al., 2010; Chase et al., 2015). Esta diferença é acentuada em pacientes obesos, que apresentam maiores níveis de TNF-alfa e IL-1beta (citocinas pró-inflamatórias) e redução de IL-1ra (citocina anti-inflamatória), em relação aos não obesos (Sirota et al., 2015). Já o aumento da PCR, um marcador de inflamação associado a infecções crônicas e condições inflamatórias, está associado a prejuízos cognitivos, mas não a sintomas psiquiátricos (Aguiar et al., 2010).

2.4 ESQUIZOFRENIA E NUTRIÇÃO

A obesidade e o sobrepeso estão presentes em 40-60% dos indivíduos com esquizofrenia (Birkenaes et al., 2007; Zortéa et al., 2009) além de alta prevalência de diabetes, dislipidemias (Henderson et al., 2005), e de fatores de risco independentes, como a hipertensão e tabagismo (Cerqueira Filho et al., 2006; Zortéa et al., 2009).

Além disso, os pacientes com esquizofrenia são mais suscetíveis à SM devido ao seu estilo de vida sedentário e dieta inadequada (consomem menos fibras alimentares e vitaminas, por exemplo). Por isso, é importante que haja uma avaliação precoce e monitorização dos pacientes em risco cardiometabólico, conforme o Quadro 2 (Elkis et al., 2008; Sugawara et al., 2014; Gutiérrez-Rojas et al., 2014).

Quadro 2 – Avaliação e monitorização de riscos metabólicos em pacientes com esquizofrenia.

	Avaliação inicial	Pacientes que desenvolvem distúrbios metabólicos
Objetivo	Identificação precoce de riscos metabólicos.	Início do tratamento: alívio dos sintomas, prevenção das complicações crônicas e agudas, melhora de qualidade de vida.
Aspectos avaliados e/ou orientados	<ul style="list-style-type: none"> - Determinar se o paciente tem sobrepeso ou obesidade (IMC); - Obesidade visceral (através da circunferência da cintura); - Intolerância à glicose ou diabetes; - Hipertensão arterial; - Dislipidemia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Orientações quanto ao excesso de peso, diabetes e dislipidemia; - Avaliação do risco-benefício dos antipsicóticos de segunda geração (pelo psiquiatra).
Conduta	<ul style="list-style-type: none"> - Encaminhamento a um especialista; - Aconselhamento dietético e de atividade física deve ser feito a todo paciente com sobrepeso ou obesidade; - O paciente e seus familiares devem ser avisados de que o antipsicótico pode aumentar o peso e favorecer o risco de desenvolver diabetes e dislipidemia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Segmento contínuo, sem interrupção, mesmo que o controle esteja dentro das metas. - Orientar o paciente e a família sobre conhecimentos básicos das comorbidades.

Fonte: Elkis et al., 2008.

O tratamento não medicamentoso da obesidade é baseado na mudança no estilo de vida, na educação nutricional, com auxílio de um plano alimentar individualizado, e na realização de atividades físicas. O Quadro 3 mostra as recomendações dietéticas para o tratamento das alterações metabólicas (Feldeisen, Tucker, 2007). As atividades físicas devem ter predominância dos exercícios aeróbicos, feitos por 30 minutos em torno de cinco vezes por semana, respeitando as condições físicas de cada paciente (Elkis et al., 2008).

Quadro 3 – Recomendações nutricionais para cada alteração metabólica.

Alteração Metabólica	Recomendações Nutricionais
Obesidade abdominal	↓ de peso (SN) ↓ de gorduras saturadas, trans, colesterol e carboidratos refinados ↑ de frutas, vegetais e cereais integrais
Hipertensão arterial	↓ na ingestão de sódio ↑ de frutas, vegetais e cereais integrais ↓ de peso (SN)
Hiperglicemia de jejum	↓ consumo de carboidratos refinados ↓ de peso (SN)
Estado pró-inflamatório/ pró-trombótico	↓ de peso (SN) e de gorduras saturadas, trans e colesterol
Síndrome metabólica	↓ de 5 a 10% do peso Seguir recomendações para o tratamento de dislipidemias

SN: se necessário; ↓: redução/diminuição

Fonte: adaptado de Feldeisen, Tucker, 2006.

Na Tabela 2 pode-se visualizar o impacto do tratamento não medicamentoso sobre a hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e aumento do HDL-c e na Tabela 3 as metas de valores de perfil lipídico para adultos acima de 20 anos (Xavier et al, 2013).

Tabela 2 – Impacto de mudanças alimentares e de estilo de vida sobre a hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e aumento do HDL-c.

Intervenção não medicamentosa	Magnitude (Nível de evidência)		
	CT e LDL-c	TG	HDL-c
Redução de peso	+ (B)	+++ (A)	++ (A)
Reduzir a ingestão de AG saturados	+++ (A)	-	+++ (A)
Reduzir a ingestão de AG trans	+++ (A)	-	+++ (A)
Ingestão de fitoesteróis	+++ (A)	-	-
Ingestão de fibras solúveis	++ (A)	-	-
Ingestão de proteínas da soja	+ (B)	-	-
Aumento da atividade física	+ (A)	++ (A)	+++ (A)
Reduzir a ingestão de bebidas alcoólicas	-	+++ (A)	-
Ingestão moderada de bebidas alcoólicas	-	-	++ (B)
Reduzir a ingestão de açúcares simples	-	+++ (A)	-
Reduzir a ingestão de carboidratos	-	++ (A)	-
Substituir AG saturados pelos insaturados	-	++ (B)	-
Cessar tabagismo	-	-	++ (B)

(+): grau de impacto da intervenção; (-): não se aplica; AG: ácidos graxos; CT: colesterol total; LDL-c: LDL colesterol; TG: triglicerídeos; HDL-c: HDL colesterol; (A): nível de evidência A; (B): nível de evidência B

Fonte: adaptado de Xavier et al, 2013.

Tabela 3 – Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos.

Parâmetros lipídicos	Valores (mg/dL)	Categoria
CT	< 200	Desejável
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-c	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-c	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
Colesterol não-HDL	< 130	Ótimo
	130-159	Desejável
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto
TG	< 150	Desejável
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito alto

CT: colesterol total; LDL-c: LDL colesterol; TG: triglicerídeos; HDL-c: HDL colesterol

Fonte: adaptado de Xavier et al, 2013.

Um estudo avaliou 989 pacientes com doença mental grave que fizeram parte de uma intervenção nutricional. No período de nove meses, a redução de peso média foi de 9,7kg e houve redução significativa dos fatores de risco cardiovascular, demonstrando a eficácia de uma intervenção nutricional em longo prazo neste grupo de pacientes (Hassapidou et al., 2011).

O Programa de Esquizofrenia e Demências do Hospital de Clínicas de Porto Alegre realizou um estudo piloto retrospectivo envolvendo 42 indivíduos com esquizofrenia que participam de um programa de intervenção nutricional. Foram comparados o peso e o IMC no início do tratamento nutricional, após 6 e 12 meses, e no momento da coleta de dados. Houve diferença significativa na redução de peso e diminuição do IMC ao comparar cada etapa com o início do tratamento. Estes resultados reforçam a importância de um programa de intervenção nutricional em pacientes com esquizofrenia e também traz evidências de que a redução de peso se mantém em longo prazo (Zortéa et al., 2016 - no prelo).

Uma revisão sistemática recente avaliou estudos de intervenção para redução do sobrepeso e obesidade em pacientes com esquizofrenia. A revisão mostrou que as intervenções feitas com dieta, exercícios e terapia cognitivo-comportamental tiveram eficácia na redução de peso e melhoraram os parâmetros de saúde física, confirmando que são intervenções válidas e possíveis de serem implementadas em pacientes com esquizofrenia. Outro resultado observado em um dos estudos foi a melhora dos sintomas psiquiátricos, aumento da autoestima e maior pontuação no teste de qualidade de vida (Hjorth et al., 2014).

Sugere-se, também, que os padrões dietéticos com consumos mais elevados de proteína, ômega 3, ômega 6 e vitaminas podem ser relacionados com a diminuição da prevalência da obesidade nestes pacientes (Sugawara et al., 2014).

Portanto, condutas simples utilizadas para a população em geral são possíveis de serem introduzidas no tratamento nutricional do paciente com esquizofrenia. O plano alimentar para redução de peso deve ser balanceado em nutrientes, adaptado às condições socioeconômicas, e permitir a manutenção dos benefícios em longo prazo.

2.5 O PARADOXO FRANCÊS

Apesar da ingestão média de gordura ser elevada na França, em comparação com outros países europeus, levantamentos epidemiológicos documentam uma baixa incidência de DCV e de mortalidade por esta causa. Este fenômeno, conhecido como Paradoxo Francês desde 1992, pode ser explicado por um consumo moderado de vinho tinto pelos franceses (Catalgol et al., 2012).

O vinho tinto é conhecido por ser rico em polifenóis, que podem ter uma variedade de benefícios para a saúde. Entre os diversos tipos de polifenóis, o resveratrol é um dos mais estudados tanto em estudos com animais, com culturas de células e, mais recentemente, com humanos. Provavelmente, isso se deve ao fato de que o resveratrol afeta uma variedade de processos fisiológicos e bioquímicos, que serão demonstrados a seguir (Brasnyo et al., 2011).

2.6 RESVERATROL

O resveratrol é um polifenol (ou composto fenólico) encontrado em grande quantidade nos produtos de uvas tintas. Os principais polifenóis são classificados em: flavonóides (antocianinas, flavanóis e flavonóis), estilbenos (resveratrol), ácidos fenólicos (derivados dos ácidos cinâmicos e benzóicos) e taninos (Malacrida, Motta, 2005). A Tabela 4 exemplifica a quantidade de polifenóis em alguns alimentos.

Tabela 4 – Quantidade de polifenóis em alguns alimentos.

Alimento (quantidade)	Quantidade de polifenol por porção	Tipo de polifenol	Função
Mirtilo (100 g)	200-220 mg	Ácido hidroxicinâmico	Atividade antioxidante Ação anticâncer e cardioprotetora
Café (200 ml)	70-350 mg		
Vinho tinto (100 ml)	20-35 mg	Antocianinas	Provável retardo no envelhecimento, proteção na doença cardiovascular e contra certos tumores. Efeito no controle glicêmico. Melhora na permeabilidade vascular.
Berinjela (200 g)	1.500 mg		
Uva preta (200 g)	60-1.500 mg		
Chá verde (200 ml)	20-160 mg	Flavonóis	Ação antioxidante Efeito protetor a tumores gastrintestinais
Grãos de soja cozido (200 g)	40-180 mg	Isoflavona	Ação cardioprotetora Proteção contra tumores de próstata e mama Ação no metabolismo ósseo
Cebola amarela	35-120 mg	Flavonóis	Ação antioxidante

Fonte: adaptado de Cardoso et al., 2009.

As antocianinas, os flavonóis e os estilbenos apresentam características peculiares e desempenham papéis importantes no metabolismo da planta (Flamini et al., 2013). As antocianinas são responsáveis pela cor das uvas vermelhas e conferem características organolépticas ao vinho (Flamini et al., 2013). Os flavonóis exercem funções como a fotoproteção e a copigmentação (juntamente com as antocianinas) (Flamini et al., 2013). Os estilbenos atuam como fitoalexinas sintetizados pelas plantas em resposta a estresses bióticos e abióticos, ou seja, são sintetizados pelas videiras como defesas ativas contra ataques exógenos (por exemplo, ataque fúngico), ou produzida por enzimas extracelulares a partir de

organismos patogênicos em uma tentativa de eliminar compostos tóxicos indesejáveis (Flamini et al., 2013; Lucena et al., 2010).

O principal estilbeno é o resveratrol, que tem sido investigado extensivamente por seus efeitos antioxidantes e pela proposta de ação antienvhecimento, anticancerígena, anti-inflamatória e cardioprotetora (Flamini et al., 2013).

Apesar de a uva ser qualitativa e quantitativamente rica em polifenóis, sua composição é afetada por diversos fatores, tais como: diferenças de variedades e espécies, maturidade, condições ambientais e práticas culturais. A Figura 1 mostra algumas espécies de uva tinta (Flamini et al., 2013; Malacrida, Motta, 2005; Sautter et al., 2005).

Figura 1 – Exemplos de espécies de uva tinta.



Fonte: Disponível em: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAe5PYAG/vinho-tinto-resveratrol-saude?part=2>

No Brasil, os valores de resveratrol relatados em diferentes espécies de uvas variam entre 0,22 e 0,50 mg/100g. Nos vinhos, os valores variam de 0,1 até 5,65 mg/L. Em sucos de uva industrializados são encontrados valores entre 0,19 e 0,90

mg/L, quantidades inferiores às relatadas para sucos de uvas da Espanha, que tem teores entre 0,7 e 14,5 mg/L (Abe et al., 2007). A Tabela 5 mostra as concentrações de resveratrol em diferentes tipos de vinho e regiões no mundo e também em sucos de uva tinta e cultivares de videiras.

Tabela 5 – Teores de resveratrol em vinhos tintos e sucos de uva.

<i>Região</i>	<i>Variedade</i>	<i>Concentração de trans-resveratrol</i>
Vinhos		<i>mg/L</i>
Brasil	Sangiovese	5,75
	Merlot	0,91-5,43
	Pinot Noir	1,07-4,21
	Tannat	4,17
	Pinotage	3,43
	Gamay	0,91-2,37
	Cabernet Sauvignon	0,82-2,33
	Cabernet Franc	1,83-2,07
França	-	0,3-7,6
Califórnia	-	0,132-2,46
Chile/Argentina	-	1,21
Portugal	-	1
Grécia	-	0,873
Canadá	-	0,77
Japão	-	0,157
Suco de uva		<i>mg/L</i>
Brasil	reprocessado (pasteurizado)	0,61-0,90
	Integral	0,39-0,44
	Néctar	0,41
	reconstituído e adoçado	0,19-0,32
Cultivares de videiras		<i>mg/100g (base úmida)</i>
Brasil	Niágara rosada	0,022
	Syrah	0,60
	Merlot	0,50
	Moscato	n.d.

n.d.: não detectável

Fonte: adaptado de Souto et al., 2001; Stervbo et al, 2007; Sautter et al., 2005.

A concentração de resveratrol em sucos e vinhos depende de diversos fatores, além da concentração inicial da substância na uva. Baseando-se no fato de que o resveratrol se concentra na casca, o tempo de maceração durante o processo

de fermentação constitui fator determinante na sua extração. A adição de agentes clarificantes e a filtração podem reduzir o conteúdo de resveratrol no produto final (Abe et al., 2007). Já a radiação ultravioleta e o processo de pasteurização, assim como outros processos a quente, como a pressão e a maceração, aumentam sua concentração (Lucena et al., 2010; Sautter et al., 2005).

Devido a esta grande variabilidade nas concentrações de polifenóis, os extratos de uva têm sido muito utilizados pelas indústrias farmacêutica, alimentícia e nutracêuticos (Flamini et al., 2013).

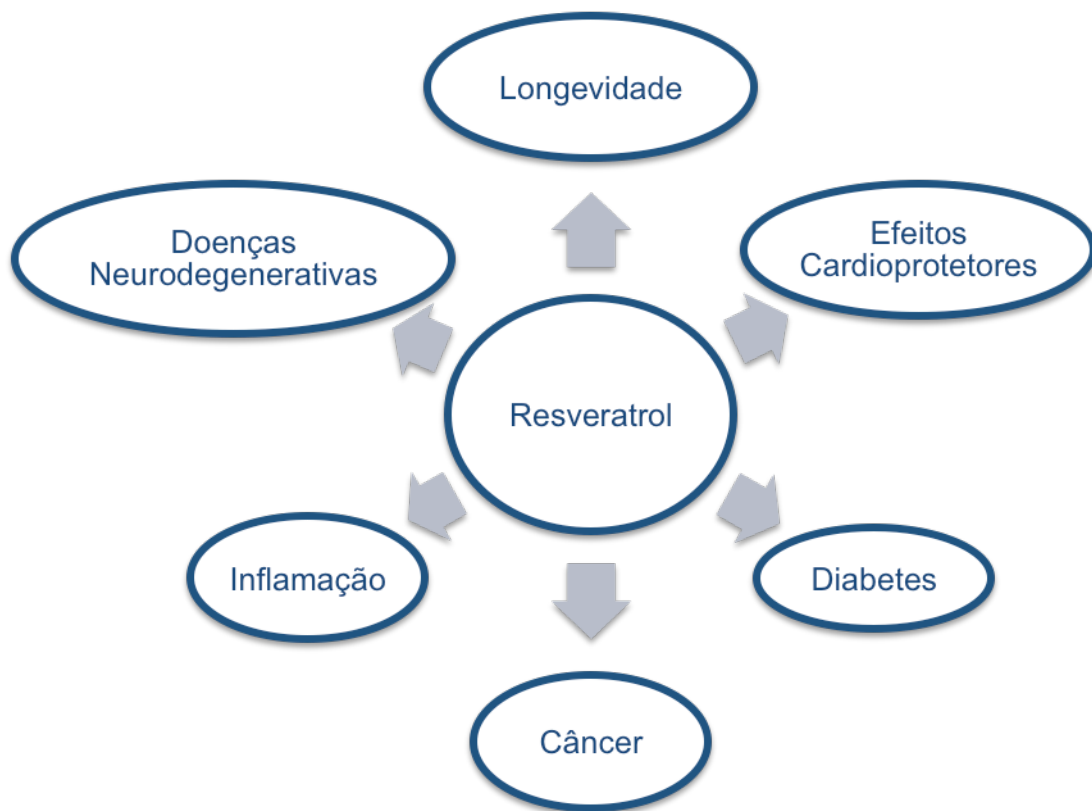
Resveratrol em doses de até 5g/dia tomado por um mês demonstra ser seguro e bem tolerado. No entanto, a ocorrência de efeitos colaterais gastrointestinais leves a moderados (principalmente diarreia e náuseas), juntamente com sua capacidade em interagir com a atividade de enzimas que metabolizam drogas (citocromo P450, por exemplo), sugere que os estudos com humanos limitem a dosagem utilizada para até 1g/dia (Patel et al., 2011).

A absorção oral do resveratrol em seres humanos é de cerca de 75% e ocorre principalmente por difusão transepitelial. Os extensos metabolismos do intestino e do fígado resultam em uma biodisponibilidade oral menor do que 1% (Walle, 2011).

2.7 RESVERATROL: EVIDÊNCIAS

Diversas evidências indicam um efeito benéfico do resveratrol na promoção da saúde e na prevenção ou tratamento de doenças crônicas e, por isso, tem sido o foco de muitos estudos em animais e humanos (Figura 2) (Catalgol et al., 2012; Tang et al., 2014).

Figura 2 – Resumo dos efeitos benéficos do resveratrol na prevenção ou tratamento de doenças.



Fonte: adaptado de Catalgol et al., 2012.

Ao longo dos últimos dez anos, os estudos demonstram as ações do resveratrol em diversas condições, tais como:

- ação antioxidante, evidenciado em estudos *in vitro* (Ruweler et al., 2009) e *in vivo* (Bhavnani et al., 2001);
- melhora da glicemia e da sensibilidade à insulina (Brasnyo et al., 2011; Liu et al., 2014; Szkudelski, Szkudelska, 2011; Szkudelska, Szkudelski, 2010; Xie et al., 2013);
- prevenção e/ou tratamento da obesidade (Szkudelska, Szkudelski, 2010; Timmers et al, 2011);
- redução do LDL-c (Frémont et al., 1999; Frankel et al., 1993);
- proteção do sistema cardiovascular (Pace-Asciak et al., 1995; Hung et al, 2000);

- efeitos neuroprotetores em doenças neurodegenerativas tais como Alzheimer, Huntington e Parkinson, e de proteção do cérebro contra os danos induzidos por toxinas ou doenças (Han et al., 2004; Giovinazzo et al., 2015; Pasinetti et al., 2015; Rege et al., 2013; Jeon et al., 2012);
- melhora no desempenho da memória e aumento na conectividade funcional do hipocampo (Witte et al., 2014; Kennedy et al., 2010);
- ação anti-inflamatória (Radnai et al., 2009);
- atividades antitumorais (Cucciolla et al., 2007 ;Jang et al., 1997);
- propriedades antienvhecimento, semelhante às encontradas com restrição de energia (Cucciolla et al., 2007; Brasnyo et al., 2011; Das et al., 2014);
- efeitos benéficos sobre a função do músculo cardíaco e esquelético, similar aos efeitos do treinamento de exercícios físicos em ratos (Dolinsky et al., 2012);
- efeitos protetores contra lesões renais agudas e crônicas (Kitada, Koya, 2013).

2.8 RESVERATROL: MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo exato pelo qual o resveratrol promove estes efeitos benéficos ainda não são claros. Sugere-se que isto ocorra devido a sua capacidade antioxidante intrínseca, a sua capacidade de desencadear a ativação/repressão de uma ampla gama de receptores de membrana e outras enzimas, ou a combinação das diversas ações desencadeadas pelo resveratrol (Kulkarni, Cantó, 2014). Podemos considerar a ação antioxidante e a ativação da Sirtuina 1 (SIRT1) como os mecanismos mais estudados recentemente.

O resveratrol é considerado um antioxidante natural (Kitada, Koya, 2013). Sua capacidade antioxidante está associada com a inibição da produção de espécies reativas de oxigênio, diminuição do grau de peroxidação lipídica e redução da apoptose relacionada ao estresse oxidativo em vários tipos de células (Catalgol et al., 2012).

A SIRT1 é um importante regulador de uma ampla variedade de processos celulares, incluindo as respostas de estresse, a sobrevivência da célula, a biogênese

mitocondrial, o metabolismo da energia celular, e o estado redox através da desacetilação de diversos substratos (Kitada, Koya, 2013). Sugere-se que o resveratrol atue como um ativador da SIRT1 e, mesmo em baixas doses, pode impedir a expressão de genes associados com muitas doenças relacionadas ao envelhecimento, como câncer e diabetes. Estes efeitos são semelhantes aos efeitos de uma restrição calórica (Martin et al., 2013; Catalgol et al., 2012; Kitada, Koya, 2013).

3 ARTIGOS

Artigo 1: Resveratrol reduz a proteína C-reativa e o colesterol em paciente com esquizofrenia

Artigo 2: Suplementação com resveratrol em pacientes com esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado avaliando glicose e fatores de risco cardiovascular

Artigo 3: Estresse oxidativo, antioxidantes e inflamação em um mês de suplementação com resveratrol em pacientes com esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado

Artigo 4: Suplementação com resveratrol não melhora a cognição em pacientes com esquizofrenia: resultados de um ensaio clínico randomizado

3.1 ARTIGO 1

Resveratrol reduz a proteína C-reativa e o colesterol em paciente com esquizofrenia¹

Resumo

Introdução: Pacientes com esquizofrenia (SZ) geralmente apresentam diversos distúrbios metabólicos como sobrepeso e obesidade. Adicionalmente, estes pacientes tem menor expectativa de vida, sendo as doenças cardiovasculares (DCV) a principal causa de maior mortalidade. **Métodos:** Este é um relato de caso de um homem, 46 anos, com diagnóstico de SZ seguindo um programa de suplementação com resveratrol durante um mês. **Resultados e conclusão:** Observou-se associação da suplementação com resveratrol (200 mg/dia), com teor reduzido de proteína C-reativa (CRP), de colesterol e de triglicerídeos. Os benefícios incluíram a melhora no escore de *Framingham*, que significam redução de 3% do risco de um ataque cardíaco nos próximos 10 anos.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Doenças Cardiovasculares. Inflamação. Resveratrol.

¹ Publicado no *International Neuropsychiatric Disease Journal*

Resveratrol Reduces C-reactive Protein and Cholesterol in Schizophrenia

Karine Zortea^{1,2*}, Viviane Carvalho Franco^{1,2}, Lenise Petter Francesconi^{1,2}
and Paulo Belmonte-de-Abreu^{1,2}

¹Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

²Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

ABSTRACT

Patients with schizophrenia (SZ) are generally found with overweight and obesity and several metabolic disorders. Additionally these patients have less life expectancy, with cardiovascular disease (CVD) the main cause of increased mortality in these patients. This is a case-report study of a male, 46 years old, with Diagnosis of SZ following a 1-month resveratrol supplementation program. In summary, we observed association of resveratrol supplementation (200 mg/day) with reduced C-reactive protein (CRP), and reduced cholesterol and triglycerides. The benefits included the improvement in Framingham score and mean reduction of 3% of risk of a heart attack over the next 10 years.

Keywords: Schizophrenia; Cardiovascular Diseases; Inflammation; Resveratrol.

1. BACKGROUND

Patients with schizophrenia (SZ) are generally found with overweight and obesity and several

metabolic disorders. Additionally these patients have less life expectancy, with cardiovascular disease (CVD) the main cause of increased mortality in these patients [1].

*Corresponding author: E-mail: karine.personaldiet@gmail.com;

Several studies support a link between inflammation and atherogenesis. Low-grade inflammatory status in overweight persons has been proposed as one of the mediating processes in metabolic disease development, such as CVD and diabetes [2]. Elevated C-reactive protein (CRP) is predictor of CVD events in the general population [3]. To prevent these factors, many food compounds have been reported to have anti-inflammatory and antioxidant effects in human metabolism [2] and there are some evidences that resveratrol supplementation have a significant potential benefits to treat disorders like CVD [4].

Resveratrol is a natural polyphenolic compound with cardioprotective, anticancer and anti-inflammatory properties [4], involved in anti-atherogenic activities and vasculoprotection [5], identified in more than 70 species of plants, including grape-vines (*Vitis vinifera*), mulberries, and peanuts. Additionally, a recent meta-analysis of 10 studies suggested that the consumption of this polyphenol lowered CVD risk [6]. According to this line of evidences, the objective of this study was to determine the efficacy of resveratrol supplementation on inflammatory status and CVD risk prevention in patient with SZ.

2. CASE REPORT

This is a case-report study of a male, 46 years old, with Diagnosis of SZ by Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis I Disorders (SCID-I), following a 1-month resveratrol supplementation program, covered by Public Health Assistance at the Schizophrenia Program of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. The research participant provided signed, informed consent and was on stable dose of atypical antipsychotics for 6 months. This research study was approved by the Research Ethics Committee/HCPA (register number: 110553).

Clinical evaluation included anthropometric measures (weight, height, waist circumference, body mass index – BMI), smoking status, physical activity, biomarker of inflammation (CRP), fasting glucose and lipid profile (cholesterol, LDL, HDL, triglycerides). All measures were taken on the first and the last day (day 1 and day 30) in a 1-month follow-up.

The subject took 2 dietary supplements each day (200mg of resveratrol). Resveratrol was obtained from a manipulation pharm (*trans*-resveratrol, 98% purified) in Porto Alegre, RS, Brazil. He was

instructed to take the first supplement after the baseline measurements (day 1) and the last supplement in the end of 4 weeks (day 30). The subject was instructed to abstain from foods containing substantial amounts of resveratrol (e.g., wine, red grapes, peanuts, and berries) and was advised not to take any other food supplements and maintain their usual diet and physical activity during the study period. To ensure that the subjects adhered to the study protocol the team used two practices: a) telephone calls every week over the study; b) pill count in the last day (day 30).

The characteristics of the subject are described in Table 1. After 30 days resveratrol supplementation, the subject displayed reduced waist circumference and measures of cholesterol, LDL, HDL, triglycerides and CRP, with a slight increase in weight, BMI, body fat percentage and number of smoked cigarettes. There were no changes in medication, exercise and glucose, without significant adverse events.

3. DISCUSSION

In summary, we observed association of resveratrol supplementation (200 mg/day) with reduced CRP, and reduced cholesterol and triglycerides. The benefits included the improvement in Framingham score [7,8] and mean reduction of 3% of risk of a heart attack over the next 10 years.

In a similar research, resveratrol inhibited astrocyte production of CRP, which plays a role in a variety of chronic inflammatory disorders. This suggests that resveratrol may be an effective therapeutic agent in neurodegenerative diseases initiated or maintained by inflammatory processes [9].

A recent study showed that nutraceuticals, including resveratrol, are effectively able to reduce the burden of the atherosclerosis process. The main mechanisms that explain such a positive action on the cardiovascular system are not well understood but the result supports the hypothesis about the use of nutraceuticals in primary cardiovascular prevention protocols to reduce the overall burden of cardiovascular disease morbidity and mortality [10]. According to this line of evidences, the case provides additional support for the protective effect of resveratrol in different pathological conditions, associated with reduced risks of CVD, cancer and diabetes, maybe through its anti-inflammatory effect [4].

Table 1. Characteristics of subject with schizophrenia in resveratrol supplementation

Characteristics	Day 1 (Baseline)	Day 30	Results
Age (years)	46	46	=
Clozapine dose (mg)	600	600	=
Smoking (yes/not)	Yes	Yes	=
Number of cigarette/day	6	10	↑
Exercise (yes/not)	Yes	Yes	=
Weight (kg)	83,2	83,7	↑
BMI (kg/m ²)	26,11	26,26	↑
Waist circumference (cm)	111	110	↓
Body fat percentage (%)	29,7	30,1	↑
Glucose (mg/dL)	103	103	=
Cholesterol (mg/dL)	187	161	↓
LDL (mg/dL)	110,4	94,8	↓
HDL (mg/dL)	36	34	↓
Triglycerides (mg/dL)	203	161	↓
CRP (mg/dL)	8	4	↓
Framingham score (%)	10	7	↓

BMI: Body Mass Index; CRP: C-reactive Protein

This case-report is a pilot study and there are some limitations. The case was selected by convenience, and could represent a special case, with additional unidentified protective factors. Because of this, it is important to confirm these results with larger samples. Second, it may be necessary assessment of additional blood biomarkers (e.g. cytokines and oxidative stress) to increase generalizability of effects of resveratrol add-on.

Despite these limitations, the case provides additional effect of resveratrol supplementation with a decrease in lipid profile, in inflammation, and may help prevent CVD risk. We think this can improve therapeutic and clinical outcome, and individual quality of life.

4. CONCLUSION

In conclusion, we have shown that 4 weeks of a resveratrol supplementation (200 mg/day) may reduce inflammation and improve lipid profile. These findings indicate that resveratrol deserves additional attention for the clinical care of SZ, by its role in comorbidity prevention and protective effect over CVD in SZ. Further studies in larger cases are needed to implement the actual findings associated with this hypothesis.

COMPETING INTERESTS

Authors have declared that no competing interests exist.

REFERENCES

1. Hjorth P, Davidsen AS, Kilian R, et al. A systematic review of controlled interventions to reduce overweight and obesity in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130:279–289. DOI:10.1111/acps.12245.
2. Bakker GC, Van Erk MJ, Pellis L, et al. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: A nutrigenomics approach. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):1044-59.
3. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: Two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Medicine.* 2008;5(4,article78). DOI:10.1371/journal.pmed.0050078.
4. Lu X, Ma L, Ruan L, et al. Resveratrol differentially modulates inflammatory responses of microglia and astrocytes. *J Neuroinflammation.* 2010;7:46. DOI:10.1186/1742-2094-7-46.
5. Csiszar A, Smith K, Labinsky N, et al. Resveratrol attenuates TNF-alfa-induced activation of coronary arterial endothelial cells: Role of NF-kB inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 291:H1694–H1699, 2006. DOI:10.1152/ajpheart.00340.2006.

6. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation*. 2002;105:2836–44.
DOI:10.1161/01.CIR.0000018653.19696.01.
7. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose SBC. *Arq Bras Cardiol*; 2013.
Available:<http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S010>
8. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
DOI:10.1001/jama.285.19.2486.
9. Wight RD, Tull CA, Deel MW, et al. Resveratrol effects on astrocyte function: Relevance to neurodegenerative diseases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;14:426(1):112–115.
DOI:10.1016/j.bbrc.2012.08.045.
10. Scicchitano P, Cameli M, Maiello M, et al. Nutraceuticals and dyslipidaemia: Beyond the common therapeutics. *Journal of functional foods*. 2014;6:11–32.

3.2 ARTIGO 2

Suplementação com resveratrol em pacientes com esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado avaliando glicose e fatores de risco cardiovascular²

Resumo

Introdução: Pacientes com esquizofrenia (SZ) são geralmente acima do peso ou obesos e têm diversos distúrbios metabólicos. Além disso, esses pacientes têm uma expectativa de vida mais baixa e a principal causa de mortalidade é a doença cardiovascular (DCV). O objetivo deste estudo foi determinar a eficácia da suplementação de resveratrol na glicose e nos fatores de risco para DCV em indivíduos com SZ. **Métodos e Resultados:** Este é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado (registro No.: NCT 02062190), em que 19 homens com diagnóstico de SZ, com idades entre 18 e 65 anos, foram aleatoriamente divididos em um grupo de suplementação com resveratrol (200 mg/dia) ou grupo placebo (200 mg/dia). Em suma, não observamos mudanças significativas após um mês de suplementação com resveratrol. No grupo do placebo, houve aumento significativo nos níveis de colesterol total ($p=0,024$) e no LDL-colesterol ($p=0,002$), bem como diminuição no percentual de gordura corporal ($p=0,038$). O grupo placebo também apresentou aumento nos triglicerídeos (9,19%) e redução nos níveis de HDL-colesterol (4,88%). No grupo resveratrol, os triglicerídeos diminuíram (7,64%). **Conclusão:** A suplementação com resveratrol em doses razoavelmente baixas (200mg por dia) não apresentou diferenças em relação ao peso corporal, circunferência da cintura, glicose sanguínea e colesterol total. Foi possível observar que o perfil lipídico no grupo placebo piorou e, embora não foram encontradas diferenças significativas, podemos assumir que o resveratrol pode evitar danos no perfil lipídico e que a intervenção afetou o metabolismo de lipoproteínas em vários níveis.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares. Colesterol. Resveratrol. Esquizofrenia.

² Publicado na *Nutrients*

Article

Resveratrol Supplementation in Schizophrenia Patients: A Randomized Clinical Trial Evaluating Serum Glucose and Cardiovascular Risk Factors

Karine Zortea^{1,2,*}, Viviane C. Franco^{1,2}, Lenise P. Francesconi^{1,2}, Keila M. M. Cereser^{1,2}, Maria Inês R. Lobato^{1,2} and Paulo S. Belmonte-de-Abreu^{1,2}

¹ Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre 90035-903, RS, Brazil; vcarvalhofranco@gmail.com (V.C.F.); le.petter@ig.com.br (L.P.F.); keila.cereser@uol.com.br (K.M.M.C.); mirlobato@gmail.com (M.I.R.L.); pbabreu@gmail.com (P.S.B.A.)

² Postgraduate Program in Medicine: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 90035-903, RS, Brazil

* Correspondence: karine.personaldiet@gmail.com; Tel.: +55-51-8429-6901

Received: 27 October 2015; Accepted: 20 January 2016; Published: 29 January 2016

Abstract: Background: Patients with schizophrenia (SZ) are generally overweight or obese and have several metabolic disorders. Additionally, such patients have a lower life expectancy and the main cause of their increased mortality is cardiovascular disease (CVD). The objective of this study was to determine the efficacy of resveratrol supplementation on serum glucose and CVD risk factors in individuals with SZ. Methods and Results: This is a four-week randomized, double-blind controlled trial (registration No.: NCT 02062190) in which 19 men with a diagnosis of SZ, aged 18 to 65, were assigned to either a resveratrol supplement group (200 mg/day) or a placebo group (200 mg/day). In short, we did not observe significant changes after resveratrol supplementation. In the placebo group, we found a significant increase in total cholesterol levels ($p = 0.024$) and in LDL-cholesterol ($p = 0.002$), as well as a decrease in body fat percentage ($p = 0.038$). The placebo group also showed an increase in triglycerides (9.19%) and a reduction in HDL-cholesterol (4.88%). In the resveratrol group, triglycerides decreased (7.64%). Conclusion: In summary, oral resveratrol in reasonably low dosages (200 mg daily) brought no differences to body weight, waist circumference, glucose, and total cholesterol. It was possible to note that the lipid profile in the placebo group worsened and, although no significant differences were found, we can assume that resveratrol might prevent lipid profile damage and that the intervention affected the lipoprotein metabolism at various levels.

Keywords: cardiovascular disease; cholesterol; resveratrol; schizophrenia

1. Introduction

Schizophrenia (SZ) is one of the most debilitating psychiatric disorders worldwide. Patients with SZ are generally overweight or obese and have several metabolic disorders. Additionally, these patients have a reduced life expectancy, with cardiovascular disease (CVD) being the most common cause of mortality [1–5].

Hence, CVD causes considerable concern and several studies support a link between atherogenesis and inflammation. Low-grade inflammatory status in overweight individuals has been proposed as one of the mediating processes in the development of metabolic diseases such as CVD and diabetes [6]. In addition, abnormal levels of LDL-cholesterol, triglycerides and HDL-cholesterol are the most important risk factors for CVD [7].

Many food compounds have been reported to have anti-inflammatory and antioxidant properties for the human metabolism [6] and there is some evidence that resveratrol supplementation offers

significant potential benefits in preventing disorders like CVD [8]. Resveratrol is a natural polyphenolic compound with cardioprotective, anticancer and anti-inflammatory properties [9]. It is involved in anti-atherogenic activities and vasculoprotection [10] and is found in over 70 species of plants, including grapevines (*Vitis vinifera*), mulberries and peanuts. Furthermore, a recent meta-analysis of 10 studies suggested that the consumption of this polyphenol lowers CVD risk [11]. On the other hand, numerous studies have suggested that the effects of oral resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors are inconclusive [12].

According to this line of evidence, the objective of this study was to determine the efficacy of resveratrol supplementation on serum glucose and CVD risk factors in individuals with SZ.

2. Methods and Materials

This is a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 19 male volunteers, aged 18 to 65 years, with a diagnosis of SZ established by the Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis I Disorders (SCID-I). The research participants followed a 1-month resveratrol supplementation program or placebo which was covered by the Public Health Service at the Schizophrenia Program of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. All participants had been on a stable dose of clozapine (an atypical antipsychotic) for at least 6 months and provided signed informed consent. Exclusion criteria were the use of other antipsychotic medications, a diagnosis of diabetes, and the use of medications to treat diabetes or dyslipidemia.

The participants received nutritional orientation and a diet prescription one month before starting the study protocol. A trained nutritionist with expertise in psychiatric disorders prescribed a low-fat diet with a daily intake of 20–25 kcal/kg/day. The nutritional orientation was designed to reduce the intake of sugar and saturated fat and to maintain a regular consumption of fruit and vegetables. The clinical evaluation included anthropometric measurements (weight, height, waist and hip circumference, body mass index—BMI, and body fat percentage), smoking status, physical activity, fasting glucose, and lipid profile (total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides). All measurements were taken on the first and last day (day 1 and day 30) of the 1-month follow-up.

The subjects were prescribed two dietary supplements a day (200 mg of resveratrol or 200 mg of placebo). Resveratrol (trans-resveratrol, 98% purified) and placebo were obtained from a compounding pharmacy in Porto Alegre, RS, Brazil. The subjects were instructed to take the first supplement after the baseline measurements (day 1) and the last supplement at the end of 4 weeks (day 30). They were also instructed to maintain their usual diet and physical activity throughout the study and to abstain from foods containing substantial amounts of resveratrol (e.g., wine, red grapes, peanuts and berries). They were also advised not to take any other food supplements. The team used two practices to monitor the adherence to the study protocol: (a) weekly telephone calls during the study period; (b) a pill count on the last day (day 30).

A double-blind trial was performed as recorded in the protocol <http://clinicaltrials.gov> (registration No.: NCT 02062190). The Research Ethics Committee of HCPA approved this research study (registration No.: 110553). CONSORT supported the protocol for this trial.

2.1. Anthropometric Measurements

Nutritional evaluation was conducted by anthropometric data (weight, height, waist and hip circumference, body fat percentage) and food intake was estimated through a 24-h Recall Survey. Weight and height were measured with a calibrated digital scale and a wall-mounted stadiometer, respectively. Body mass index (BMI) was calculated as body weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m^2). Body composition was measured using a bioimpedance analyzer (Omron BF 300). The conicity index (C-index) estimated abdominal adiposity using the formula: waist circumference (cm)/(0.109 $\sqrt{(\text{body weight (kg)}/\text{height (m)})}$) [13].

2.2. Plasma Biochemistry

Venous blood samples were drawn from each subject after an overnight fast (12 h fast) at baseline and at the conclusion of the study. Five milliliters of blood were collected by venipuncture into a free-anticoagulant vacuum tube. The blood was immediately centrifuged at $3000\times g$ for 5 min and serum was kept frozen at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ until assayed. Cardiovascular risk was assessed by analyzing the lipid profile (total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides) and glucose levels.

2.3. Psychopathology Severity Assessment

Trained psychologists with expertise in psychiatric disorders assessed psychopathology severity by applying the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) [14]. BPRS evaluates current symptoms and positive and negative dimensions (negative scores refer to the sum of BPRS questions 3, 9, 13, 16 and positive scores refer to the sum of BPRS questions 8, 11, 12, 15).

2.4. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 for Windows. The results were represented as the mean \pm standard deviation (SD), or median and range, or as percentages (%), as indicated. Data were analyzed by *t*-test (symmetrical distribution) or Mann-Whitney test (asymmetrical distribution) for continuous variables, whereas the Fisher's exact test was applied for categorical variables. In the pre and post intervention comparisons, the paired Student's *t*-test was applied for normally distributed variables and the Wilcoxon test was applied for asymmetrical distribution. Pearson's *r* correlation and Spearman's rho were used to identify correlations among variables. *p* values < 0.05 (two-tailed values) were considered statistically significant.

3. Results

The characteristics of the subjects are described in Table 1. The participants initially formed an apparently homogeneous population in all the assessed parameters.

Table 1. Baseline clinical parameters of patients in the resveratrol and placebo groups.

	Resveratrol (<i>n</i> = 10)	Placebo (<i>n</i> = 9)	<i>p</i> Value *
Age (years)	46.40 \pm 11.18	41.00 \pm 7.87	0.245
Education (in years)	9.90 \pm 3.95	10.22 \pm 2.10	0.830
Smoking (<i>n</i>(%))	4 (40)	3(33)	1.000
Number of cigarette/day	15 (6–20)	30 (20–40)	0.114
Age of onset of the disease (years)	23.90 \pm 5.58	26.44 \pm 9.67	0.486
Length of illness (years)	22.50 \pm 10.00	14.56 \pm 7.92	0.074
Clozapine dose (mg/day)	485 \pm 213.50	600 \pm 180.27	0.225
Practice exercise (<i>n</i>(%))	8(80)	7(77.8)	1.000
Time of exercise (min/week)	135 (0–450)	60 (0–300)	0.152
<i>Anthropometric measurements</i>			
Body weight (kg)	80.96 \pm 13.99	90.45 \pm 22.30	0.277
BMI (kg/m²)	26.88 \pm 3.94	28.43 \pm 5.85	0.505
Waist circumference (cm)	101.80 \pm 12.30	105.78 \pm 17.18	0.566
Waist to hip ratio	0.98 \pm 0.06	0.98 \pm 0.07	0.947
Conicity index	1.36 \pm 0.07	1.36 \pm 0.07	0.922
Body fat percentage (%)	26.82 \pm 6.23	28.51 \pm 5.99	0.568
<i>Plasma biomarkers</i>			
Serum glucose (mg/dL)	98.90 \pm 13.82	94.89 \pm 12.43	0.517
Total cholesterol (mg/dL)	186.10 \pm 26.96	185.56 \pm 33.23	0.969
LDL-cholesterol (mg/dL)	110.26 \pm 25.49	107.24 \pm 26.98	0.805
HDL-cholesterol (mg/dL)	36.30 \pm 2.946	39.56 \pm 7.58	0.254
TG (mg/dL)	197.70 \pm 66.73	194.33 \pm 85.23	0.924

Table 1. Cont.

	Resveratrol (n = 10)	Placebo (n = 9)	p Value *
<i>24-h recall</i>			
Energy 24 h intake (kcal)	2057 ± 463	2119 ± 769	0.832
Carbohydrate 24 h intake (%)	51.8 ± 9.9	49.4 ± 9.1	0.596
Protein 24 h intake (%)	21.6 ± 6.2	19.3 ± 4.0	0.351
Total lipids 24 h intake (%)	26.6 ± 6.8	31.1 ± 7.3	0.186
Cholesterol 24 h intake (mg/day)	284 (81.3–473)	217 (97–637)	0.780
Fiber 24 h intake (g/day)	27.6 ± 6.4	25.2 ± 11.6	0.572
<i>Assessment of Symptoms</i>			
BPRS total score	10.5 (2–27)	13 (5–21)	0.720
BPRS positive symptoms	0.5 (0–5)	0 (0–9)	0.968
BPRS negative symptoms	2 (0–14)	3 (0–8)	0.968

BMI: body mass index; TG: Triglycerides; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale. Data are shown as the mean and standard deviation (SD), median and range or relative and absolute frequency. * Independent samples *t*-test (symmetrical distribution), Fisher's exact test (categorical variables) or Mann-Whitney test (asymmetrical distribution). There are no significant differences between the two groups (resveratrol vs. placebo) in the listed parameters. A two-tailed *p* value < 0.05 was considered significant.

The differences found in the clinical and biochemical parameters assessed in the two groups at the end of the fourth week of the trial are shown in Table 2. Overall, these results show that the variables and markers examined were not significantly modified after resveratrol supplementation.

Total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and body fat percentage of subjects at baseline and after 4 weeks of resveratrol supplementation or placebo are shown in Figure 1. In the placebo group, we found a significant increase in the levels of total cholesterol ($p = 0.024$) and LDL-cholesterol ($p = 0.002$) as well as a decrease in body fat percentage ($p = 0.038$). The placebo group also showed a reduction in HDL-cholesterol (4.88%) and an increase in triglycerides (9.19%). The resveratrol group, on the other hand, showed a decrease in triglycerides (7.64%) (Table 3).

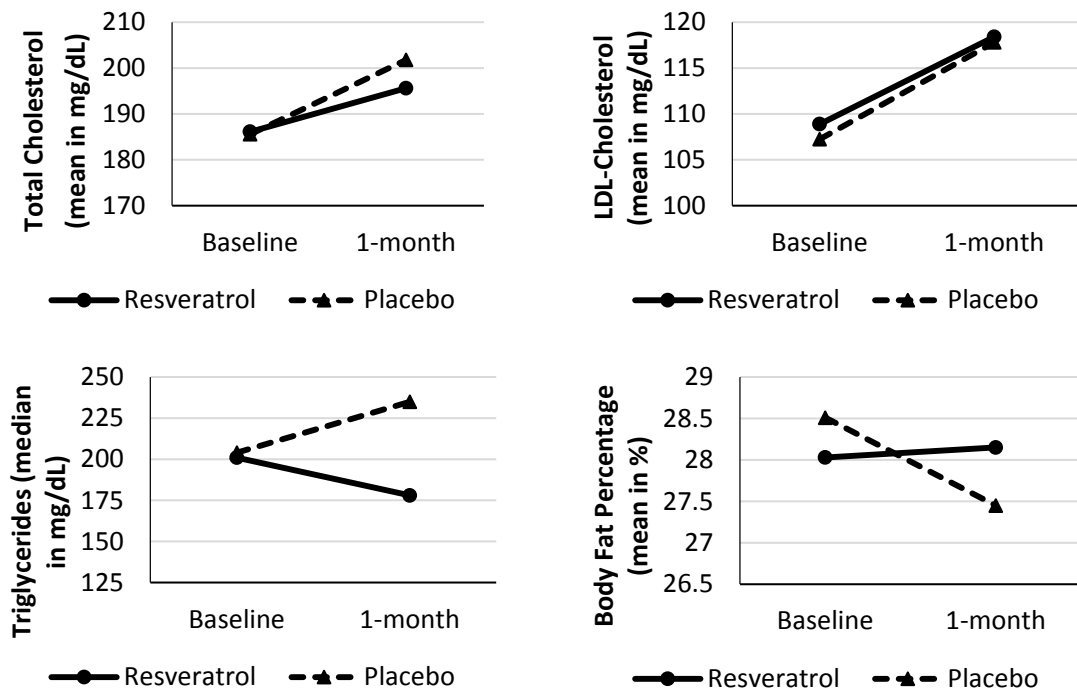


Figure 1. Characteristics of subjects with schizophrenia as baseline and after 1-month of resveratrol supplementation or placebo.

Table 2. Characteristics of subjects with schizophrenia at baseline and after 4 weeks of resveratrol supplementation or placebo.

Characteristics	Resveratrol			Placebo		
	Day 1 (Baseline)	Day 30	<i>p</i> Value *	Day 1 (Baseline)	Day 30	<i>p</i> Value *
Exercise (min/week)	135 (0–450)	140 (0–450)	0.463	60 (0–300)	80 (0–200)	0.461
Weight (kg)	80.96 ± 13.99	81.08 ± 13.93	0.845	90.45 ± 22.30	90.16 ± 23.02	0.354
BMI (kg/m ²)	26.88 ± 3.94	26.83 ± 3.90	0.739	28.43 ± 5.85	28.29 ± 6.08	0.209
Waist circumference (cm)	101.80 ± 12.30	101.40 ± 12.03	0.583	105.78 ± 17.18	105.17 ± 17.35	0.202
Waist to hip ratio	0.98 ± 0.06	0.98 ± 0.07	0.581	0.98 ± 0.07	0.98 ± 0.07	0.232
Conicity index	1.36 ± 0.07	1.36 ± 0.07	0.454	1.36 ± 0.07	1.36 ± 0.07	0.394
Body fat percentage (%)	28.03 ± 5.20	28.15 ± 5.77	0.824	28.51 ± 5.99	27.45 ± 6.29	0.038 *
Serum glucose (mg/dL)	98.90 ± 13.82	98.80 ± 11.81	0.957	94.89 ± 12.43	92.67 ± 7.73	0.568
Total cholesterol (mg/dL)	186.10 ± 26.96	195.60 ± 37.64	0.149	185.56 ± 33.23	201.78 ± 40.12	0.024 *
LDL-cholesterol (mg/dL)	108.88 ± 26.64	118.40 ± 28.18	0.110	107.24 ± 26.98	117.80 ± 26.73	0.002 *
HDL-cholesterol (mg/dL)	36.30 ± 2.94	36.80 ± 3.29	0.586	39.56 ± 7.58	40.33 ± 7.00	0.718
TG (mg/dL)	201 (66–297)	178 (76–574)	0.508	204 (87–294)	235 (60–415)	0.236
Energy 24 h intake (kcal)	2057 ± 463	2095 ± 551	0.790	2119 ± 769	1842 ± 472	0.219
Carbohydrate 24 h intake (%)	51.8 ± 9.9	53.0 ± 6.9	0.529	49.4 ± 9.1	55.6 ± 10.3	0.255
Protein 24 h intake (%)	21.6 ± 6.2	20.4 ± 5.3	0.312	19.3 ± 4.0	19.0 ± 5.6	0.888
Total lipids 24 h intake (%)	26.6 ± 6.8	26.6 ± 5.4	0.992	31.1 ± 7.3	25.5 ± 6.1	0.154
Cholesterol 24 h intake (mg/day)	284 (185–446)	284 (126–434)	0.753	217 (152–377)	191 (135–298)	0.260
Fiber 24 h intake (g/day)	27.6 ± 6.4	27.2 ± 7.8	0.851	25.2 ± 11.6	22.2 ± 7.7	0.396
BPRS total score	10.5 (2.8–21.3)	16 (3–25.3)	0.475	13 (8–18.5)	14 (4–17.5)	0.917
BPRS positive symptoms	0.5 (0–3.3)	0.5 (0–7)	0.245	0 (0–4)	0.5 (0–2.8)	0.480
BPRS negative symptoms	2 (1.5–8)	3 (0–8.3)	0.933	3 (1–6)	6 (1.5–7.8)	0.197
Non-adherence (pill returned)	-	5 (0–12)	-	-	9 (2–18)	0.447

BMI: body mass index; TG: Triglycerides; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale. Data are shown as the mean and standard deviation (SD) or median and range. * Paired Student's *t*-test was applied for normally distributed variables and Wilcoxon test for asymmetrical distribution. A two-tailed *p* value < 0.05 was considered significant.

Table 3. Characteristics of subjects with schizophrenia on the percentage variation of 4 weeks of resveratrol supplementation or placebo.

	Resveratrol	Placebo
Characteristics	Difference 1–30 (%)	Difference 1–30 (%)
Body fat percentage (%)	1.35 (–9.42 to 11.68)	–2.74 (–12.56 to 1.36)
Serum glucose (mg/dL)	0.57 (–8.27 to 6.80)	–2.12 (–20 to 17.57)
Total cholesterol (mg/dL)	4.55 (–13.90 to 22.22)	9.22 (–4.84 to 24)
LDL-cholesterol (mg/dL)	4.95 (–14.13 to 51.65)	9.14 (–2.56 to 36.19)
HDL-cholesterol (mg/dL)	0 (–7.14 to 13.89)	–4.88 (–19.57 to 29.27)
TG (mg/dL)	–7.64 (–57.78 to 103.55)	9.19 (–31.03 to 43.10)
Energy 24 h intake (kcal)	0 (–39.62 to 29.07)	–4.49 (–48.76 to 34.28)
Carbohydrate 24 h intake (%)	0 (–15.89 to 31.99)	12.11 (–25.05 to 86.04)
Protein 24 h intake (%)	0 (–38.7 to 13.22)	9.98 (–54.23 to 44.15)
Total lipids 24 h intake (%)	0 (–23.75 to 51.47)	–19.33 (–60.83 to 33.16)
Cholesterol 24 h intake (mg/day)	0 (–41.21 to 23.78)	–18.84 (–90.67 to 78.69)

BMI: body mass index; TG: Triglycerides. Data are shown as the median and range.

There were no changes in serum glucose, anthropometric measurements (weight, waist and hip circumference, BMI and C-index), medication dose (clozapine), number of cigarettes smoked, exercise levels, symptoms or diet intake (Table 2). Some changes in diet intake, albeit not significant, are described in Table 3.

Significant correlations are shown in Table 4. In the resveratrol group there were positive correlations between pills returned and the variation of waist circumference, C-index and body weight. There were negative correlations between pills returned and the variation of waist circumference and C-index. In addition, there were no significant side effects.

Table 4. Significant correlations in 4 weeks of resveratrol supplementation or placebo.

Associations	Correlation Coefficient	
	Resveratrol	Placebo
Education (years of study) vs. BMI	$r = 0.747$ ($p = 0.013$)	$r = 0.361$ ($p = 0.340$)
Number of cigarette/day vs. Δ Body fat percentage (%)	$r_s = 0.683$ ($p = 0.042$)	$r_s = 0.164$ ($p = 0.699$)
Age (years) vs. Δ Body weight (kg)	$r = -0.697$ ($p = 0.025$)	$r = -0.795$ ($p = 0.010$)
Length of illness (years) vs. Δ Body weight (kg)	$r = -0.749$ ($p = 0.013$)	$r = -0.596$ ($p = 0.090$)
Length of illness (years) vs. Δ HDL-cholesterol (mg/dL)	$r_s = 0.602$ ($p = 0.066$)	$r_s = -0.625$ ($p = 0.072$)
Non-adherence (pill returned) vs. Δ Waist circumference (cm)	$r_s = 0.816$ ($p = 0.004$)	$r_s = -0.366$ ($p = 0.333$)
Non-adherence (pill returned) vs. Δ Conicity index	$r_s = 0.597$ ($p = 0.068$)	$r_s = -0.412$ ($p = 0.271$)
Non-adherence (pill returned) vs. Δ Body weight (kg)	$r_s = 0.596$ ($p = 0.069$)	$r_s = 0.055$ ($p = 0.889$)
Clozapine dose (mg/day) vs. Δ TG	$r = -0.734$ ($p = 0.016$)	$r = -0.077$ ($p = 0.804$)

BMI: body mass index; TG: Triglycerides. Δ : delta represents the variation of 4 weeks of resveratrol or placebo supplementation; * Pearson's r correlation or Spearman's rho were used to identify correlations among variables. p values < 0.05 (two-tailed values) were considered to be statistically significant.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first clinical trial with resveratrol supplementation in patients with SZ. There were no differences in body weight, waist circumference, serum glucose and cholesterol in the resveratrol group.

Interestingly, we observed some changes in the lipid profile. In the placebo group, there was a significant increase in total cholesterol, LDL-cholesterol and in triglycerides, as well as a reduction in HDL-cholesterol. Meanwhile, triglycerides decreased in the resveratrol group. Thus, it is possible to note that the lipid profile worsened in the placebo group and, although no significant differences were identified, we can assume that resveratrol might prevent lipid profile damage and that the intervention affected the lipoprotein metabolism at various levels. We know that an altered lipid

profile is a major risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease [7] and that patients with SZ present significant lipid abnormalities, such as high LDL-cholesterol and triglycerides [5]. SZ treatment involves antipsychotic medications. Clozapine, in particular, is an atypical antipsychotic that is deemed safe for patients though it may produce many side effects such as cardiovascular and metabolic disorders like weight gain, dyslipidemia, diabetes, abdominal obesity, insulin resistance and metabolic syndrome [3,5]. Therefore, it is very important to control lipid damage in this population to prevent CVD mortality.

We also observed that there was a decrease in body fat percentage in the placebo group. However, this group also showed a 20% lower fat and cholesterol intake in the second assessment than they did at baseline. It is important to note that despite said reduced lipid intake in the placebo group, there was still an increase in their lipid profile markers.

Various studies in animals and *in vitro* have reported the reducing effect of resveratrol on blood pressure, serum lipids and on glucose. However, confirmation of these beneficial effects in humans through placebo-controlled clinical trials remains relatively limited and inconsistent [15,16]. Meta-analysis of available evidence was conducted with seven randomized controlled trials to obtain a conclusive result on the lipid-modulating effects of resveratrol. It was found that, regardless of the dose or duration of supplementation, resveratrol had no significant effect on any of the lipid parameters assessed: total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides [17]. In addition, more recent meta-analysis of data from 10 randomized controlled trials suggests that resveratrol supplementation offers no benefits to CVD risk factors [12].

Qureshi *et al.* (2013) [18] studied a nutritional supplement with a combination of various naturally-occurring proteasome inhibitors (resveratrol, pterostilbene, quercetin, δ -tocotrienol, nicotinic acid). They observed that the serum levels of total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides were significantly decreased in human subjects with elevated total serum cholesterol levels, but this finding did not hold true for subjects with normal total serum cholesterol levels. This demonstrates that the beneficial effects can occur in a population that already has risk factors but not in healthy individuals. On the other hand, Kjær *et al.* (2014) [19] conducted a placebo-controlled double-blind clinical trial to investigate the anti-inflammatory effects of long-term resveratrol treatment and its effects on the metabolic syndrome. In their data, resveratrol did not affect the parameters of the metabolic syndrome nor body composition or adipose tissue depots after 4 months of resveratrol treatment. Therefore, even though data from animal studies look promising, currently the number of clinical trials is too limited to make any firm statements regarding the effects of resveratrol on obesity-induced negative health outcomes in humans [15].

Our study showed that serum glucose did not change after resveratrol supplementation. In a recent meta-analysis, Liu *et al.* (2014) [20] included eleven studies comprising a total of 388 subjects and demonstrated that resveratrol significantly improves glucose control and insulin sensitivity in individuals with diabetes but does not affect glycemic measurements in individuals who do not have diabetes. The mechanisms of how resveratrol influences glucose control and insulin sensitivity in participants who do not have diabetes are unclear. One explanation is that the participants had normal baseline glucose concentrations, which fluctuate in a certain range under normal physical conditions, and resveratrol treatments might not affect the physiological regulation of plasma glucose and insulin concentrations in these subjects.

In our data, there were positive correlations between pills returned and the variation of waist circumference, C-index and body weight. This means that lack of adherence to treatment may exert an influence on results obtained, especially in weight gain and abdominal obesity. Adherence is very difficult to control in randomized clinical trials, notably in patients with psychiatric illness. Non-adherence is one of the most common causes of therapeutic failure in medicine and psychiatry. Non-adherence must therefore be considered when planning treatment strategies among psychiatric patients [21] and when promoting the use of resveratrol. Some strategies could be useful to improve adherence: a good therapeutic relationship; the patient and the family must be provided

with information about the treatment; regular contact with patients under long-term treatment must be maintained [22], there should be pharmacy-driven interventions as well as educational interventions [23].

Thus, there are conflicting results as to the effect of resveratrol in humans, with some studies reporting improvements while others find no effects. There are many reasons for resveratrol's lack of efficacy. First, in lower doses, the serum levels of resveratrol may not be adequate for a beneficial effect to be identified. Second, resveratrol has relatively low bioavailability due to its substantial and rapid hepatic metabolism. Another possible explanation is the fact that it is the total polyphenols in red wine, not resveratrol alone, that generate the beneficial effects of red wine [12]. Finally, it is difficult to establish good adherence to treatment in patients with psychiatric disorders.

Future research is needed to consider possible resveratrol benefits. Long-term clinical trials (greater than six months) with larger sample sizes are needed to confirm the impact of these and other promising studies. Despite these limitations, this study provides an additional effect of resveratrol supplementation: a tendency for the lipid profile to decrease, which in turn may help prevent risk of CVD. We believe this can improve therapeutic and clinical outcomes, and the quality of life of individuals with SZ.

5. Conclusions

In conclusion, we have shown that four weeks of resveratrol supplementation (200 mg/day) do not change the variables and markers examined. The lipid profile worsened in the placebo group and, although no significant differences were found, we can assume that resveratrol might prevent lipid profile damage and that the intervention affected the lipoprotein metabolism at various levels. These findings indicate that resveratrol deserves additional attention for the clinical care of SZ due to its role in comorbidity prevention and its protective effect on CVD.

Acknowledgments: FIPE-HCPA and CAPES/Brazil supported this study. These agencies played no role in the study design, in the acquisition and interpretation of the data or in writing this report.

Author Contributions: K.Z. wrote the protocol, designed the study, and participated in data acquisition and interpretation, in drafting the article and in securing the final approval of this version. V.C.F., L.P.F., K.M.M.C. and M.I.R.L. participated in the study design, data acquisition and interpretation, in drafting the article and in securing the final approval of this version. P.B.A. designed the study, wrote the protocol and was responsible for interpreting the data, drafting the article and obtaining the final approval of this version. All authors contributed to the final version of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Hjorth, P.; Davidsen, A.S.; Kilian, R.; Skrubbeltrang, C. A systematic review of controlled interventions to reduce overweight and obesity in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* **2014**, *130*, 279–289. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Henderson, D.C.; Nguyen, D.D.; Copeland, P.M.; Hayden, D.L.; Borba, C.P.; Louie, P.M.; Freudenreich, O.; Evins, A.E.; Cather, C.; Goff, D.C. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia and cardiovascular risks and mortality: Results of a 10-year naturalistic study. *J. Clin. Psychiatry* **2005**, *66*, 1116–1121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Elkis, H.; Gama, C.S.; Suplicy, H.; Tambascia, M.; Bressan, R.; Lyra, R.; Cavalcante, S.; Minicucci, W. Brazilian Consensus on second-generation antipsychotics and metabolic disorders. *Rev. Bras. Psiquiatr.* **2008**, *30*, 77–85. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Bresee, L.C.; Majumdar, S.R.; Patten, S.B.; Johnson, J.A. Diabetes, cardiovascular disease, and health care use in people with and without schizophrenia. *Eur. Psychiatry* **2011**, *26*, 327–332. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Zortea, K.; Bock, P.M.; Moreno, D.B.; Belmonte-de-Abreu, P.S. Anthropometric and biochemical assessment of schizophrenic patients taking clozapine. *Rev. Nutr. Camp.* **2009**, *22*, 697–705.

6. Bakker, G.C.; van Erk, M.J.; Pellis, L.; Wopereis, S.; Rubingh, C.M.; Cnubben, N.H.; Kooistra, T.; van Ommen, B.; Hendriks, H.F. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: A nutrigenomics approach. *Am. J. Clin. Nutr.* **2010**, *91*, 1044–1059. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Upadhyay, R.K. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders. *J. Lipids* **2015**, *2015*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Lu, X.; Ma, L.; Ruan, L.; Kong, Y.; Mou, H.; Zhang, Z.; Wang, Z.; Wang, J.M.; Le, Y. Resveratrol differentially modulates inflammatory responses of microglia and astrocytes. *J. Neuroinflamm.* **2010**, *7*, 46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Catalgol, B.; Batirel, S.; Taga, Y.; Ozer, N.K. Resveratrol: French paradox revisited. *Front. Pharmacol.* **2012**, *3*, 141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Csiszar, A.; Smith, K.; Labinsky, N.; Orosz, Z.; Rivera, A.; Ungvari, Z. Resveratrol attenuates TNF- α -induced activation of coronary arterial endothelial cells: Role of NF- κ B inhibition. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2006**, *291*, H1694–H1699. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Di Castelnuovo, A.; Rotondo, S.; Iacoviello, L.; Donati, M.B.; de Gaetano, G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* **2002**, *105*, 2836–2844. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Sahebkar, A.; Serban, C.; Ursoniu, S.; Wong, N.D.; Muntner, P.; Graham, I.M.; Mikhailidis, D.P.; Rizzo, M.; Rysz, J.; Sperling, L.S.; *et al.* Lack of efficacy of resveratrol on C-reactive protein and selected cardiovascular risk factors—Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Cardiol.* **2015**, *189*, 47–55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Valdez, R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J. Clin. Epidemiol.* **1991**, *44*, 955–956. [[CrossRef](#)]
14. Romano, F.; Elkis, H. Translation and adaptation of the Brief Psychiatric Rating Scale-anchored version (BPRS-A). *J. Bras. Psiquiatr.* **1996**, *45*, 43–49.
15. De Ligt, M.; Timmers, S.; Schrauwen, P. Resveratrol and obesity: Can resveratrol relieve metabolic disturbances? *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, *1852*, 1137–1144. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Tomé-Carneiro, J.; Larrosa, M.; González-Sarriás, A.; Tomás-Barberán, F.A.; García-Conesa, M.T.; Espín, J.C. Resveratrol and clinical trials: The crossroad from *in vitro* studies to human evidence. *Curr. Pharm. Des.* **2013**, *19*, 6064–6093. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Sahebkar, A. Effects of resveratrol supplementation on plasma lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Rev.* **2013**, *71*, 822–835. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Qureshi, A.A.; Khan, D.A.; Mahjabeen, W.; Papasian, C.J.; Qureshi, N. Nutritional Supplement-5 with a Combination of Proteasome Inhibitors (Resveratrol, Quercetin, δ -Tocotrienol) Modulate Age-Associated Biomarkers and Cardiovascular Lipid Parameters in Human Subjects. *J. Clin. Exp. Cardiol.* **2013**, *4*, 238. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Kjær, T.N.; Poulsen, M.M.; Ornstrup, M.J.; Jørgensen, H.S.; Jørgensen, J.O.; Richelsen, B.; Pedersen, S.B. The antiinflammatory effects of resveratrol: A randomized controlled trial. In Proceedings of the Resveratrol 2014, the 3rd International Conference on Resveratrol and Health, Waikoloa, Hawaii Island, HI, USA, 2014; p. 10. Available online: https://www.dropbox.com/s/1fr161xq472iztg/12.12.14-Program_Web.pdf?dl=0 (accessed on 15 January 2015).
20. Liu, K.; Zhou, R.; Wang, B.; Mi, M.T. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: A meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* **2014**, *99*, 1510–1519. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Gurmu, A.E.; Abdela, E.; Allele, B.; Cheru, E.; Amogne, B. Rate of Nonadherence to Antipsychotic Medications and Factors Leading to Nonadherence among Psychiatric Patients in Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *Adv. Psychiatry* **2014**. [[CrossRef](#)]
22. Oksanen, J. Supporting adherence to drug therapy in psychiatry. *Duodecim* **2015**, *131*, 1437–1442. [[PubMed](#)]
23. Zullig, L.L.; Gellad, W.F.; Moaddeb, J.; Crowley, M.J.; Shrank, W.; Granger, B.B.; Granger, C.B.; Trygstad, T.; Liu, L.Z.; Bosworth, H.B. Improving diabetes medication adherence: Successful, scalable interventions. *Patient Prefer. Adherence* **2015**, *9*, 139–149. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

3.3 ARTIGO 3

Estresse oxidativo, antioxidantes e inflamação em um mês de suplementação com resveratrol em pacientes com esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado³

Resumo

Introdução: A esquizofrenia (SZ) é associada com o estresse oxidativo aumentado (OS) e inflamação. Estudos com resveratrol relatam a diminuição do estresse oxidativo e da inflamação, mas não existem estudos sobre o resveratrol na SZ. **Métodos:** Este é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado (registro No.: NCT 02062190), em que 19 homens com diagnóstico de SZ foram alocados ao grupo resveratrol (200 mg/dia) ou ao grupo placebo (200mg/dia). A avaliação clínica incluiu *thiobarbituric acid-reactive substances* (TBARS), glutathiona peroxidase (GPx) e proteína C-reativa (CRP). **Resultados:** Não houve diferenças significativas no TBARS, GPx e os níveis de PCR entre os grupos após um mês de suplementação com resveratrol ou placebo ($p>0,05$). TBARS e CRP mostram uma clara tendência para o aumento no grupo placebo ($\Delta 4,52$ e $\Delta 0,61$, respectivamente) e uma tendência decrescente no grupo resveratrol ($\Delta -0,90$ e $\Delta -0,95$, respectivamente) após um mês de suplementação enquanto que a GPx aumentou no grupo resveratrol ($\Delta 499,76$) e diminuiu no grupo placebo ($\Delta -271,84$). **Conclusão:** Indivíduos com SZ não mostraram alterações significativas na TBARS, GPx e os níveis de CRP após um mês de suplementação com resveratrol. No entanto, a suplementação com resveratrol demonstrou uma tendência para reduzir a peroxidação lipídica, OS e inflamação.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Estresse Oxidativo. Inflamação. Resveratrol.

³ Submetido à *Nutrients*

Brief Report

Oxidative stress, antioxidants and inflammation in a 1-month follow-up of resveratrol supplementation in schizophrenia patients: a randomized clinical trial

Short title: Resveratrol, oxidative stress and schizophrenia

Karine Zortea a,b*, Viviane Carvalho Franco a,b, Lenise Petter Francesconi a,b, Keila Maria Mendes Cereséra,b, Maria Inês Rodrigues Lobatoa,b, Paulo Belmonte-de-Abreu a,b

Received: ; Accepted:; Published:

a Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

b Postgraduate Program in Medicine: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

*Corresponding E-mail: karine.personaldiet@gmail.com; Telephone: +55 51 84296901

Abstract: Introduction: Schizophrenia (SZ) is associated with increased oxidative stress (OS) and inflammation. Resveratrol has been reported to decrease oxidative stress and attenuate inflammation, but there are no studies regarding resveratrol on SZ.

Methods: This is a 1-month randomized, double-blind controlled trial (registration No.: NCT 02062190) in which 19 men with a diagnosis of SZ were assigned to either a resveratrol supplement group (200mg/day) or a placebo group (200mg/day). Clinical evaluation included thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), glutathione peroxidase (GPx), and C-reactive protein (CRP).

Results: There were no significant differences in TBARS, GPx and CRP levels between the groups after 1-month of resveratrol or placebo supplementation ($p>0.05$). TBARS and CRP show a clear increasing trend in the placebo group ($\Delta 4.52$ and $\Delta 0.61$, respectively) and a decreasing trend in the resveratrol group ($\Delta -0.90$ and $\Delta -0.95$, respectively) after 1 month of supplementation whereas GPx increased in the resveratrol group ($\Delta 499.76$) and decreased in the placebo group ($\Delta -271.84$).

Conclusion: Subjects with SZ showed no significant resveratrol-induced changes in TBARS, GPx and CRP levels after a 1 - month resveratrol supplementation program as compared to the placebo subjects. However, resveratrol supplementation demonstrated a tendency to reduce lipid peroxidation, OS and inflammation.

Keywords: Schizophrenia; Oxidative stress; Inflammation; Resveratrol

Introduction

Schizophrenia (SZ) is one of the most debilitating psychiatric disorders characterized by dysfunctions in the neural systems that support cognitive processes. It often includes psychotic experiences, such as hearing voices and delusions.¹ SZ is associated with increased oxidative stress (OS)² and there is growing evidence suggesting that OS and inflammation may also be associated with the pathophysiology underlying SZ.³⁻⁵ A reduction in the antioxidant defense system in the early onset of the first psychotic episode in SZ patients has been demonstrated.⁶ Moreover, inflammation has been increasingly implicated in a variety of mental disorders and there is evidence demonstrating that dysregulation in inflammation and stress systems is interrelated with psychosis.^{7,8}

The treatment involves antipsychotic medications. However, although antipsychotics are safe for patients, they produce many side effects such as cardiovascular and metabolic disorders, like weight gain, dyslipidemia, diabetes, abdominal obesity, insulin resistance and metabolic syndrome.^{9,10} Furthermore, clozapine, a most frequently used drug for psychiatric disorders, was found to induce oxidative stress and to contribute to the induction of apoptosis of neutrophils of SZ patients.^{11,12} In the last few years, numerous studies have proposed different treatment strategies to control or reduce the side effects of antipsychotics, yet their results were inconclusive.^{9,13} In this context, recent research has demonstrated that polyphenol supplementation, namely resveratrol, offers a potential benefit when treating disorders like cardiovascular disease, neurodegenerative diseases, inflammatory disorders, and diabetes in animal and human models.¹⁴⁻²⁰ Interestingly, polyphenols significantly reduced the lipid peroxidation caused by haloperidol.²¹

Resveratrol is a polyphenol and phytoalexin that is produced naturally by 72 different plant species, especially grapevines, pines and legumes. It is also produced by chemical and biotechnological synthesis and sold as a nutritional supplement.²² Resveratrol has been reported to decrease oxidative stress and attenuate inflammation, and these mechanisms may account for many of its health benefits.²³ Resveratrol displays potent antioxidant activities due to its ability to scavenge free radicals and metals and to up-regulate endogenous antioxidant enzymes, including glutathione peroxidase (GPx).²⁴ For instance, one study found that the administration of resveratrol decreased lipid peroxide levels and up-regulated the antioxidant activities in the brains of obese mice.²⁵ On the other hand, the clinical trials performed so far have been less consistent.^{26,27} Numerous studies have suggested that the effects of oral resveratrol supplementation on C-reactive protein (CRP) plasma levels, a marker of low-grade chronic-systemic inflammation, and on other cardiovascular risk factors are inconclusive.²⁸ To enable human clinical trials, it is necessary to elucidate the beneficial properties of resveratrol.

Resveratrol is little studied in psychiatric disorders and there are no studies regarding resveratrol in SZ. Given this scenario, the present study is a randomized clinical trial evaluating the effectiveness of resveratrol supplementation and its effects on OS, antioxidant defenses and on inflammatory markers in SZ patients. We evaluated the effects of this supplement on thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS), GPx and on CRP.

Methods

This is a randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of 19 male volunteers, aged 18 to 65 years, with a diagnosis of SZ established by the Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis I Disorders (SCID-I). The research participants followed a 1-month resveratrol supplementation program which was covered by the Public Health Service at the Schizophrenia Program of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. All participants had been on a stable clinical status and on a stable dose of atypical antipsychotic (clozapine) for at least 6 months and provided signed informed consent. Exclusion criteria were the use of other antipsychotic medications, a diagnosis of diabetes, and the use of diabetes or dyslipidemia medications.

The participants received nutritional orientation through a prescription diet 1-month before starting the study protocol. A trained nutritionist with expertise in psychiatric disorders prescribed a low-fat diet with a daily intake of 20–25 kcal/kg/day. The nutritional orientation was designed to reduce the intake of sugar and saturated fat and to maintain a regular consumption of fruit and vegetable. Clinical evaluation included anthropometric measurements (weight, height, and the body mass index; BMI), smoking status, physical activity, TBARS, GPx, and CRP. All measurements were taken on the first and last day (day 1 and day 30) of the 1-month follow-up.

The subjects were prescribed two dietary supplements a day (200mg of resveratrol or 200mg of placebo). Resveratrol (trans-resveratrol, 98% purified) and placebo (cornstarch) were obtained from a manipulation pharmacy in Porto Alegre, RS, Brazil. Subjects were instructed to take the first supplement after the baseline measurements (day 1) and the last supplement at the end of 1 month (day 30). They were requested to maintain their normal lifestyle, physical activity and their usual diet throughout the study. The subjects were also instructed to abstain from foods containing substantial amounts of resveratrol (e.g. wine, red grapes, peanuts and berries) and were advised not to take any other food supplements during the study.

The team used two practices to monitor and increase the chances of adherence to the study protocol: a) weekly telephone calls regarding the study; and b) a pill count on the last day (day 30). A double-blind trial was performed as detailed in protocol <http://clinicaltrials.gov> (registration No.: NCT 02062190). The Research Ethics Committee of HCPA approved this research study (registration No.: 110553). The protocol for this trial was supported by CONSORT.

Anthropometric measures

Nutritional evaluation was conducted by anthropometric data (weight and height) and food intake was estimated through a 24-hour Recall Survey. Weight and height were measured with a calibrated digital scale and wall-mounted stadiometer, respectively. Body mass index was calculated as body weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m²).

Plasma biochemistry

Venous blood samples were drawn from each subject after an overnight fast (12h fast) at baseline and at the conclusion of the study. Five milliliters of blood were collected by venipuncture into a free-anticoagulant vacuum tube. The blood was immediately centrifuged at 3000×g for 5 min and serum was kept frozen at -80°C until assayed.

The levels of lipid peroxidation were measured by the TBARS method using the TBARS assay kit (Cayman Chemical Company, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. In this method, the quantification of lipid peroxidation products is performed by serum formation of substances reacting to 2-thiobarbituric acid (TBA), which is the analysis of the final products of lipid peroxidation (lipid peroxides, malondialdehyde and other aldehydes of low molecular weight) that react with TBA to form Schiff bases. These complexes exhibit color and its concentration can be determined spectrophotometrically at 535 nm. The results are expressed in μM of malondialdehyde (MDA).

The assessment of antioxidants was measured by the GPx method using the GPx assay kit (Cayman Chemical Company, USA) in accordance with the manufacturer's instructions. The samples were loaded into a 96-well plate and diluted 1:2 with a co-substrate mixture containing NADPH, glutathione and glutathione reductase. The assay included negative and positive controls. Cumene hydroperoxide was then added to initiate the reaction and the consumption of NADPH was monitored at 340nm at five different moments. One unit of GPx is defined as 1μM of NADPH consumed per minute and the activity is represented as GPx nmol/min/mL protein. The assessment of CRP was measured by turbidimetric immunoassay in HCPA laboratory in accordance with the manufacturer's instructions. The results are expressed in mg / dL.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 for Windows. The results were represented as the mean \pm standard deviation (SD), or median and range, or as percentages (%), as indicated. Data were analyzed by t-test (symmetrical distribution) or Mann-Whitney test (asymmetrical distribution) for continuous variables. For categorical variables, the Fisher's exact test was applied. In the comparisons before and after intervention, the paired Student's t-test was applied for normally distributed variables and the Wilcoxon test for those with asymmetrical distribution. Pearson's r correlation and Spearman's rho were used to identify correlations among variables. Outcomes were analyzed using Generalized Linear Models (GLM) with robust standard error, in which baseline values were included as a covariate. P values < 0.05 (two-tailed values) were considered to be statistically significant.

Results

In total, 10 subjects with SZ were included in a resveratrol group and 9 subjects with SZ were placed in a placebo group. All subjects had been on clozapine for at least 6 months. Demographic and clinical characteristics of the sample are summarized in Table 1. The resveratrol and placebo groups were similar in terms of age, education, smoking, exercise, BMI and energy intake. There was a longer length of illness in the resveratrol group, albeit not significant ($p=0,074$).

There were no significant differences in TBARS, GPx and CRP levels between the groups after 1 month of resveratrol or placebo supplementation (Table 2; Figures 1, 2 and 3). Adjustment for confounding variables failed to reveal any effect of comorbidities. Adjustments for baseline are shown in Table 3 and Figure 4. The differences between day 1 and day 30 (Δ) are shown in Table 3. TBARS and CRP show a clear increasing trend in the placebo group and a decreasing trend in the resveratrol group after 1 month of supplementation whereas GPx increased in the resveratrol group and decreased in the placebo group. There were no correlations between the length of illness, weight, BMI, time of exercise, or diet and the levels of TBARS, GPx and CRP (data not shown).

Table 1. Baseline parameters of patients in the resveratrol and placebo groups.

	Resveratrol (n=10)	Placebo (n=9)	P value*
Age (years)	46.40 \pm 11.18	41.00 \pm 7.87	0.25
Education (years of study)	9.90 \pm 3.95	10.22 \pm 2.10	0.83
Smoking (%)	40(4)	33 (3)	1.00
Number of cigarette/day	15 (6 - 20)	30 (20 - 40)	0.11
Age of illness onset (years)	23.90 \pm 5.58	26.44 \pm 9.67	0.49
Length of illness (years)	22.50 \pm 10.00	14.56 \pm 7.92	0.07
Clozapine dose (mg/day)	485 \pm 213.50	600 \pm 180.27	0.23
Physical Activity (yes)	80 (8)	77.8 (7)	1.00
Exercise length (min/week)	135 (0 - 450)	60 (0 - 300)	0.15
<i>Anthropometric measures</i>			
Body weight (kg)	80.96 \pm 13.99	90.45 \pm 22.30	0.28
BMI (kg/m ²)	26.88 \pm 3.94	28.43 \pm 5.85	0.51
<i>Plasma biomarkers</i>			
TBARS (μ M of MDA)	24.64 (11.36 - 80.29)	14.57 (5.29 - 69.86)	0.71
GPx (nmol/min/mL)	26.24 (2.04 - 82.01)	9.17 (4.58 - 2691.07)	0.22
CRP (mg/dL)	4.41 \pm 2.21	3.40 \pm 1.37	0.26
<i>24-hour recall</i>			
Energy 24h intake (kcal)	2057 \pm 463	2119 \pm 769	0.83
Carbohydrate 24h intake (%)	51.80 \pm 9.90	49.40 \pm 9.10	0.60
Protein 24h intake (%)	21.60 \pm 6.20	19.30 \pm 4.00	0.35
Lipids 24h intake (%)	26.60 \pm 6.80	31.10 \pm 7.30	0.19

BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; TBARS: thiobarbituric acid reactive species; GPx: glutathione peroxidase.

Data are shown as the mean \pm standard deviation (SD), median and range or relative and absolute frequency.

*Independent samples t-test (symmetrical distribution), Fisher's exact test (categorical variables) or Mann-Whitney test (asymmetrical distribution). There are no significant differences between the two groups (resveratrol vs. placebo) in the listed parameters. A two-tailed P value < 0.05 was considered significant.

Table 2. Characteristics of subjects with diagnosis of schizophrenia over 1 month of resveratrol supplementation or placebo.

Characteristics	Day 1 (Baseline)	Day 30	P value*
Exercise (in minutes/weeks)			
Resveratrol	135 (0 - 450)	140 (0 - 450)	0.46
Placebo	60 (0 - 300)	80 (0 - 200)	0.46
Weight (kg)			
Resveratrol	80.96 \pm 13.99	81.08 \pm 13.93	0.85
Placebo	90.45 \pm 22.30	90.16 \pm 23.02	0.35
BMI (kg/m²)			
Resveratrol	26.88 \pm 3.94	26.83 \pm 3.90	0.74
Placebo	28.43 \pm 5.85	28.29 \pm 6.08	0.21
Energy 24h intake (kcal)			
Resveratrol	2057 \pm 463	2095 \pm 551	0.79
Placebo	2119 \pm 769	1842 \pm 472	0.22
Carbohydrate 24h intake (%)			
Resveratrol	51.80 \pm 9.90	53.00 \pm 6.90	0.53
Placebo	49.40 \pm 9.10	55.60 \pm 10.30	0.26
Protein 24h intake (%)			
Resveratrol	21.60 \pm 6.20	20.40 \pm 5.30	0.31
Placebo	19.30 \pm 4.00	19.00 \pm 5.60	0.89
Lipid 24h intake (%)			
Resveratrol	26.60 \pm 6.80	26.60 \pm 5.40	0.99
Placebo	31.10 \pm 7.30	25.50 \pm 6.10	0.15
TBARS (μM of MDA)			
Resveratrol	24.64 (11.36 - 80.29)	17.82 (9.79 - 122.00)	0.80
Placebo	14.57 (5.29 - 69.86)	21.93 (10.5 - 114.36)	0.68
GPx (nmol/min/mL)			
Resveratrol	26.24 (2.04 - 82.01)	12.99 (3.06 - 4824.37)	0.65
Placebo	9.17 (4.58 - 2691.07)	13.75 (4.08 - 204.77)	0.51
CRP (mg/dL)			
Resveratrol	4.41 \pm 2.21	3.46 \pm 1.42	0.19
Placebo	3.40 \pm 1.37	4.01 \pm 2.07	0.22
Non-adherence (pill returned)			
Resveratrol	-	5 (0 - 12)	-
Placebo	-	9 (2 - 18)	0.45

BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; TBARS: thiobarbituric acid reactive species; GPx: glutathione peroxidase.

Data are shown as the mean \pm standard deviation (SD) or median and range.

*Paired Student's t-test was applied for normally distributed variables and Wilcoxon test for asymmetrical distribution. A two-tailed P value < 0.05 was considered significant.

Table 3. Circulating markers of oxidative stress and chronic inflammation in response to 1 month of resveratrol supplementation or placebo.

Characteristics	Resveratrol	Placebo	P value	r
TBARS (μM of MDA)				
Difference 1 to 30 (Δ)	-0.90 (-67.29 to 104.07)	4.52 (-50.71 to 64.64)	0.97*	
After baseline adjustment	-0.50 (-26.32 to 25.32)	4.08 (-23.14 to 31.30)	0.51**	0.00
CRP (mg/dL)				
Difference 1 to 30 (Δ)	-0.95 (-4.20 to 1.60)	0.61 (-0.80 to 3.20)	0.08*	
After baseline adjustment	-0.70 (-1.77 to 0.38)	0.33 (-0.80 to 1.46)	0.12**	0.33
GPx (nmol/min/mL)				
Difference 1 to 30 (Δ)	499.76 (-77.93 to 4783.62)	-271.84 (-2642.68 to 156.89)	0.78*	
After baseline adjustment	369.87 (-399.93 to 1139.68)	-127.53 (-940.15 to 685.10)	0.27**	0.22

CRP: C-reactive protein; TBARS: thiobarbituric acid reactive species; GPx: glutathione peroxidase. Data are shown as Mean (range); 95% Confidence Interval.

Δ : delta represents the variation of 1 month of resveratrol supplementation or placebo.

*Comparing treatments between groups.

** Between-group comparison change-scores were analyzed with Generalized Linear Models (GLM) with robust standard error that included baseline values as the covariate.

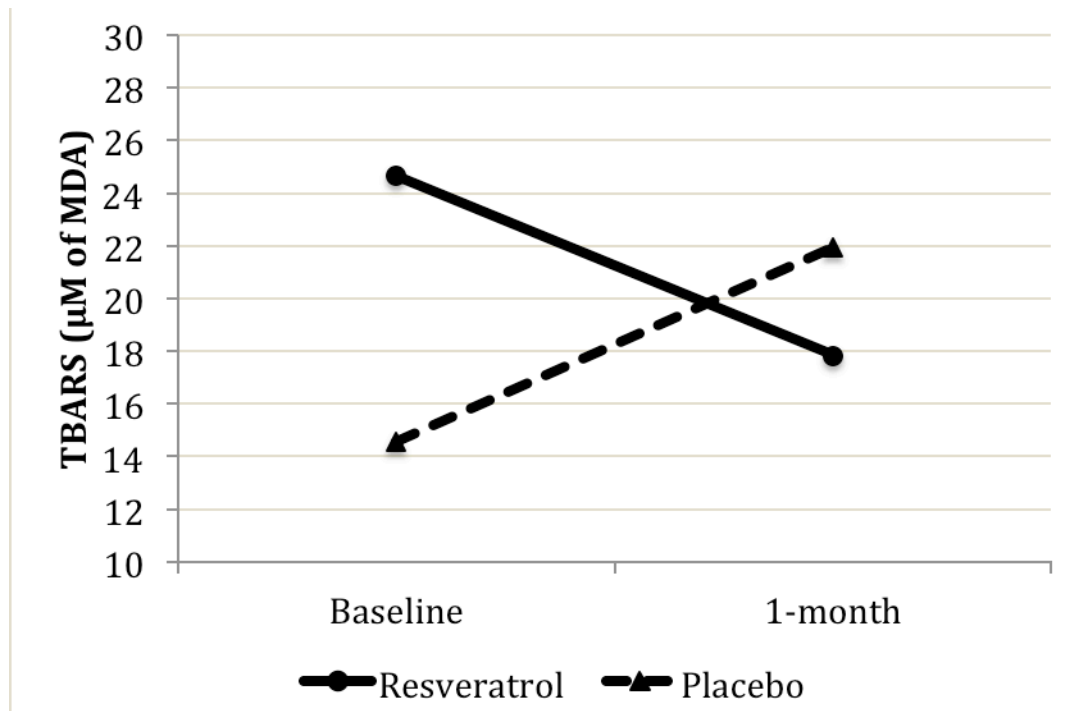


Figure 1. Change in (mean) baseline TBARS levels (μM of MDA) in individuals with SZ following a 1-month treatment with resveratrol (200 mg/day) or placebo.

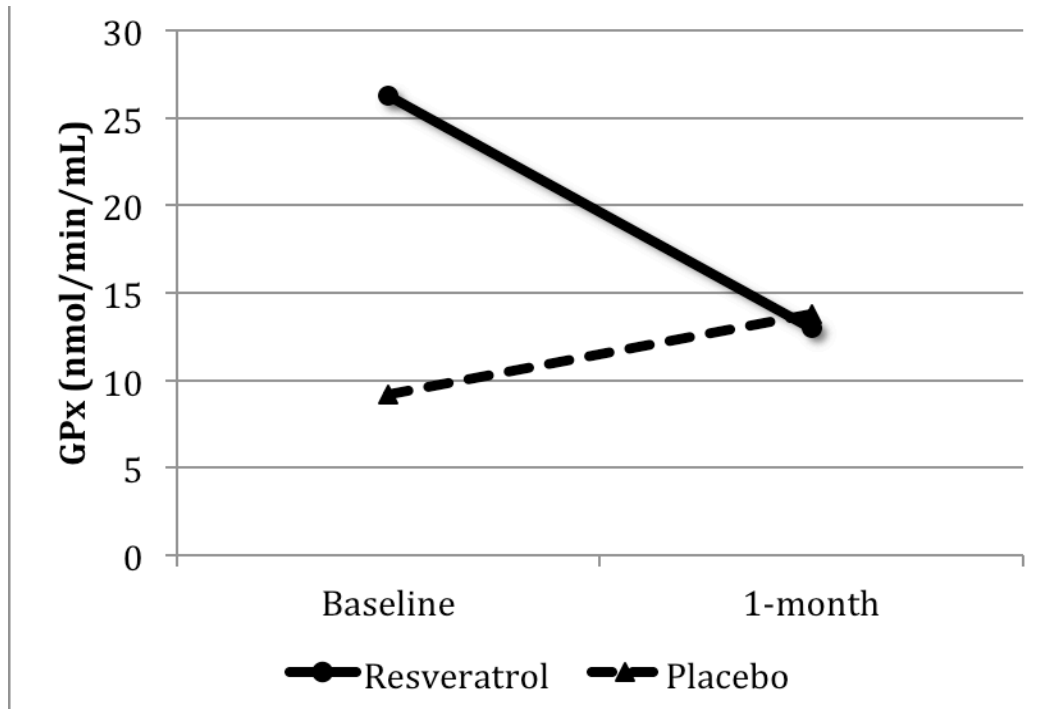


Figure 2. Change in (mean) baseline in GPx (nmol/min/mL) in individuals with SZ following a 1-month treatment with resveratrol (200 mg/day) or placebo.

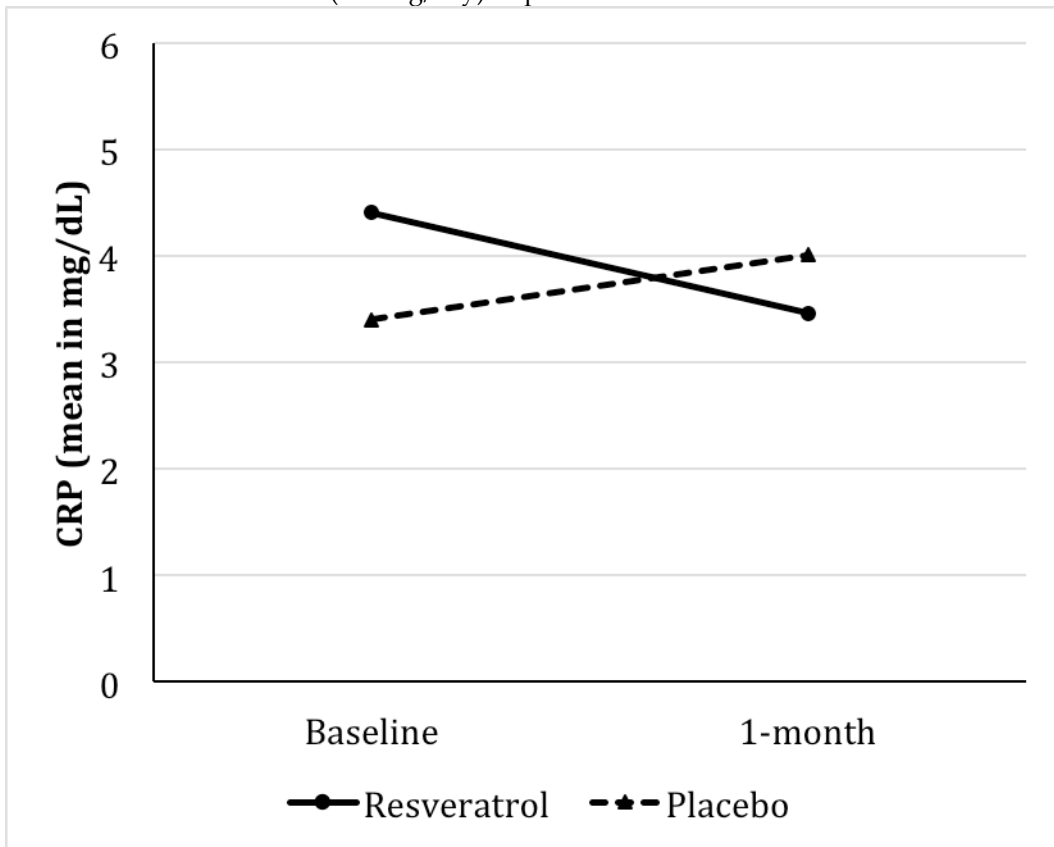


Figure 3. Change in (mean) baseline CRP (mg/dL) in individuals with SZ following a 1-month treatment with resveratrol (200 mg/day) or placebo.

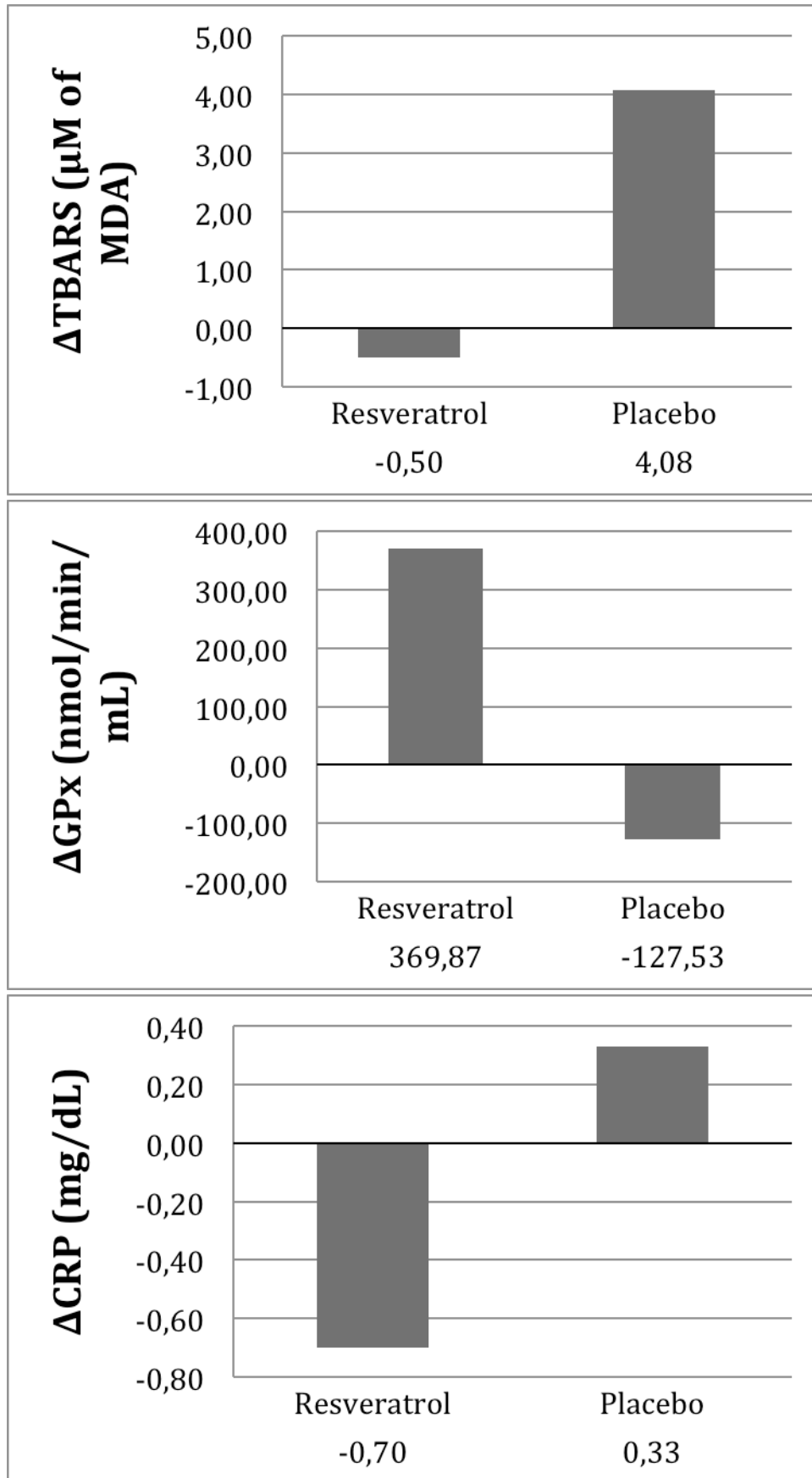


Figure 4. Changes in TBARS, GPx and CRP after adjustment from baseline in individuals with SZ following a 1-month treatment with resveratrol (200 mg/day) or placebo. Analysis of covariance (ANCOVA) comparing changes adjusted from baseline.

Discussion

Over the last decades, resveratrol has steadily gained increased attention in relation to metabolic health.²⁹ Although there has been a substantial number of clinical trials investigating the metabolic effects induced by resveratrol in the general population, this is the first study evaluating the differences in OS, antioxidants and CRP parameters among individuals with SZ. In the present double-blind, placebo-controlled study, no significant resveratrol-induced changes were found in TBARS, GPx and CRP levels.

There is a clear association between low-grade inflammation and obesity-associated diseases. Thus, the development of new anti-inflammatory substances is needed and resveratrol is a candidate molecule.²⁹ Tome-Carneiro et al (2013)³⁰ demonstrated that a long-term supplementation containing resveratrol (8mg) support a beneficial immunomodulatory effect in hypertensive male patients with type two diabetes. Unfortunately, our study did not show significant anti-inflammatory effects after resveratrol supplementation. Rather, we observed that there was a slight decreasing trend in CRP in the resveratrol group after the 1-month supplementation while we observed an increasing trend in the placebo group. In addition, TBARS clearly showed an increasing trend in the placebo group and a decreasing trend in the resveratrol group, which seems to suggest that resveratrol tends to offer benefits to prevent OS and lipid peroxidation. This represents a relevant clinical finding as lipid peroxidation products are responsible for altered membrane dynamics and may be associated with aspects of SZ symptoms.²¹ Furthermore, inflammatory changes and their associated oxidative consequences represent key pathophysiological mechanisms in both the peripheral and central nervous systems underlying brain damage in SZ.⁵

In an interesting study, an anti-inflammatory dietary mix (resveratrol 6.3mg, green tea extract, α-tocopherol, vitamin C, omega-3 and tomato extract) was given as a supplement to 36 overweight men with mildly elevated plasma CRP concentrations. After treatment period of 5 weeks, CRP also remained unchanged.³¹ Resveratrol was also studied in adult smokers and showed significantly reduced CRP and triglyceride concentrations, and increased total antioxidant status values.³² The approximately 50% reduction in CRP concentrations after 1 month of resveratrol supplementation was superior to the 26% decrease in the CRP values found after 1 year of supplementation with a grape nutraceutical containing 8 mg resveratrol. Therefore, it could be hypothesized that resveratrol has a dose-dependent ability to decrease the levels of the stimulatory cytokines which affect the release of CRP from the liver.³²

Antioxidant enzyme levels may be lower at the very early stages of a psychotic disorder and may further depend on the type of medication, and on the severity of psychopathological or environmental factors. On the other hand, it has been suggested that decreased antioxidant defense probably exists later in patients in chronic treatment with antipsychotics. It has also been indicated that antipsychotics may not have a direct effect on antioxidant enzymes and that severity of symptomatology may influence their activity, particularly that of superoxide dismutase and GPx.³³

GPx is one of the main antioxidant enzymes that protect the cells from the damage caused by reactive oxygen species. In our study, we were unable to show a significant effect of resveratrol on this antioxidant enzyme as compared to the placebo treated group. However, while the resveratrol group had an increase in GPx, the placebo group had a decrease. The absence of significant results appears to be in accordance with the results of previous studies, which have suggested that it might be due to the low bioavailability of resveratrol or to the dosage used.²³ The optimal resveratrol dose is unknown and some authors have studied resveratrol analogs or derivatives. Groote et al (2012)³⁴ suggested that resveratrol triphosphate, a stable derivative of resveratrol in which phosphate groups protect the phenolic groups, was able to induce a significant increase of GPx levels and important modulations of gene expression in humans compared to trans-resveratrol. The oral absorption of resveratrol in humans is about 75% and is thought to occur mainly by transepithelial diffusion. Extensive metabolism in the intestine and liver results in an oral bioavailability below 1%. Resveratrol analogs, such as methylated derivatives with improved bioavailability, may be important in future research.³⁵

Given the thousands of publications investigating resveratrol in laboratory models, it is rather surprising that so few studies have evaluated the efficacy of resveratrol in humans.²³ A few human studies have confirmed the antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol previously found in experimental or animal studies.³¹ These effects are mostly tiny and the results are sometimes controversial as they depend on the protocols used (ie dosage, route of administration, patients' characteristics, adjuvant therapy).^{36,37} Moreover, individual values often vary substantially from subject to subject and results between studies are difficult to compare because of the different protocols used.^{36,38}

Though initial results for resveratrol clinical trials are promising, the extent of publication bias, if any, is unknown. As a whole, the existing literature suggests that resveratrol is safe and may promote beneficial changes in health, although further research is necessary. The human trials that examine specific health benefits include doses ranging from 5 mg to 5 g, with some supplements containing additional compounds with putative synergistic effects (eg fish oil, green tea, antioxidant vitamins) and others using pure resveratrol in different concentrations. In many cases, the other compounds present in the matrix used to deliver resveratrol may enhance its action or produce their own effects.^{23,38,39} The differing dosages of resveratrol, the different populations studied (overweight, hypertensive, diabetic individuals), the synergistic compounds, and the timing and duration of such supplementation could all have influenced the results, yet the relative contributions of these factors are unknown.^{23,39} A relevant or optimal resveratrol dose has yet to be established by human studies and will almost certainly vary depending on the effect being studied. The scientific literature cannot yet justify the recommendation for chronic administration of resveratrol for human beings.³⁹

It is important to point out that this study must be considered in light of some limitations: the study used a small sample size; a crossover method was not included; and the study used a 1-month supplementation period, which could be deemed short. Also important is the fact that the baseline of the resveratrol group indicated a longer duration of the disease, which in turn may indicate that those who have had the disease longer may present more brain damage and may have effects associated with the longer use of antipsychotics.

Future clinical trials with long-term and larger sample sizes are needed to confirm the possible benefits brought on by resveratrol. Despite its limitations, this study provides additional effects of resveratrol supplementation by demonstrating the tendency towards a decrease in lipid peroxidation and OS.

Conclusion

In conclusion, subjects with SZ showed no significant resveratrol-induced changes in TBARS, GPx and CRP levels after a 1-month resveratrol supplementation program as compared to the placebo subjects. However, resveratrol supplementation demonstrated a tendency to reduce lipid peroxidation, OS and inflammation.

Thus, to better understand the interaction between these different factors and antioxidant defenses, it is necessary that further detailed studies be carried out to focus on dosages and the effects of chronic exposure to resveratrol as well as on resveratrol's efficacy on OS parameters in SZ patients.

Role of funding sources

FIPE-HCPA and CAPES, Brazil supported this study. These agencies had no role in study design, acquisition and interpretation of data or writing the report.

Contributors

KZ wrote the protocol, designed the study, participated in data acquisition and interpretation of data, drafting the article and final approval of this version. VCF and LPF participated in study design, data acquisition and interpretation, drafting the article and final approval of this version. PBA

designed the study, wrote the protocol and was responsible for the interpretation of data, drafting the article and final approval of this version. KMMC and MIRL participated in interpretation of data, drafting the article and final approval of this version. All authors contributed to the final version of the manuscript.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare related to the content of this study.

Acknowledgements

None.

References

1. World Health Organization. Schizophrenia. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/> Accessed: Jan 21, 2015.
2. Tsaluchidu S, Cocchi M, Tonello L, Puri BK. Fatty acids and oxidative stress in psychiatric disorders. *BMC Psychiatry*. 2008;8(S1):S5. (doi:10.1186/1471-244X-8-S1-S5)
3. Kunz M, Gama CS, Andreazza AC, et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(7):1677-81. (doi:10.1016/j.pnpbp.2008.07.001)
4. Pazvantoglu O, Selek S, Okay IT, et al. Oxidative mechanisms in schizophrenia and their relationship with illness subtype and symptom profile. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(5):693-700. (doi:10.1111/j.1440-1819.2009.02015.x)
5. Leza JC, García-Bueno B, Bioque M, et al. Inflammation in schizophrenia: A question of balance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 55 (2015) 612–626. (doi:10.1016/j.neubiorev.2015.05.014)
6. Mico JA, Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, et al. Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study. *BMC Psychiatry*. 2011;11:26. (doi:10.1186/1471-244X-11-26)
7. Uddin M, Diwadkar VA. Inflammation and psychopathology: what we now know, and what we need to know. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2014;49:1537–39. (doi:10.1007/s00127-014-0934-9)
8. Aguiar CCT, Alves CD, Rodrigues FAR, et al. Schizophrenia: an inflammatory disease? *J Bras Psiquiatr*. 2010;59(1):52-7.
9. Elkis H, Gama CS, Suplicy H, et al. Brazilian Consensus on second-generation antipsychotics and metabolic disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(1):77-85. (PMID: 18373022)
10. Zortea K, Bock PM, Moreno DB, Belmonte-de-Abreu PS. Anthropometric and biochemical assessment of schizophrenic patients taking clozapine. *Rev Nutr*. 2009;22(5):697-705. (<http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732009000500010>)
11. Fehsel, K.; Loeffler, S.; Krieger, K.; Henning, U.; Agelink, M.; Kolb-Bachofen, V.; Klimke, A. Clozapine induces oxidative stress and proapoptotic gene expression in neutrophils of schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.*, **2005**, 25(5), 419-426.
12. Sirota P, Gavrieli R, Wolach B. Overproduction of neutrophil radical oxygen species correlates

with negative symptoms in schizophrenic patients: parallel studies on neutrophil chemotaxis, superoxide production and bactericidal activity. *Psychiatry Res.* 2003;121(2):123-32.

13. Hassapidou M, Papadimitriou K, Athanasiadou N, et al. Changes in body weight, body composition and cardiovascular risk factors after long-term nutritional intervention in patients with severe mental illness: an observational study. *BMC Psychiatry.* 2011;11:31. (doi: 10.1186/1471-244X-11-31.)

14. Fordham JB, Naqvi AR, Nares S. Leukocyte Production of Inflammatory Mediators Is Inhibited by the Antioxidants Phloretin, Silymarin, Hesperetin, and Resveratrol. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:938712. (doi: 10.1155/2014/938712)

15. Lu X, Ma L, et al. Resveratrol differentially modulates inflammatory responses of microglia and astrocytes. *J Neuroinflammation.* 2010;7:46. (doi: 10.1186/1742-2094-7-46)

16. Hung LM, Chen JK, Huang SS, Lee RS, Su MJ. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovasc Res.* 2000;47:549–555. (PMID: 10963727)

17. Soare A, Weiss EP, Holloszy JO, Fontana L. Multiple dietary supplements do not affect metabolic and cardiovascular health. *Aging (Albany NY).* 2014;6(2):149-57. (PMID: 24659610)

18. Timmers S, Konings E, Bilet L, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 2011;(14):612–22. (doi: 10.1016/j.cmet.2011.10.002.)

19. Szkudelski T, Szkudelska K. Anti-diabetic effects of resveratrol. *Ann NY Acad Sci.* 2011;(1215):34–9. (doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05844.x.)

20. Tomayko EJ, Cachia AJ, Chung HR, Wilund KR. Resveratrol Supplementation Reduces Aortic Atherosclerosis and Calcification and Attenuates Loss of Aerobic Capacity in a Mouse Model of Uremia. *J Med Food.* 2014;17(2):278–83. (doi: 10.1089/jmf.2012.0219)

21. Dietrich-Muszalska A, Olas B. Inhibitory effects of polyphenol compounds on lipid peroxidation caused by antipsychotics (haloperidol and amisulpride) in human plasma in vitro. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:276-81 (doi: 10.1080/15622970902718790)

22. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Ozer NK. Resveratrol: French paradox revisited. *Front Pharmacol.* 2012;3:141. (doi: 10.3389/fphar.2012.00141.)

23. Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health – A comprehensive review of human clinical trials. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011;55:1129–41. (doi: 10.1002/mnfr.201100143)

24. Bastianetto S, Ménard C, Quirion R. Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(6):1195-1201. (doi: 10.1016/j.bbadis.2014.09.011. Epub 2014 Oct 2.)

25. Rege SD, Kumar S, Wilson DN, et al. Resveratrol Protects the Brain of Obese Mice from Oxidative Damage. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:419092. (doi: 10.1155/2013/419092.)

26. de Ligt M, Timmers S, Schrauwen P. Resveratrol and obesity: Can resveratrol relieve metabolic disturbances? *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(6):1137-44. (doi: 10.1016/j.bbadis.2014.11.012.)

27. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, González-Sarrías A, Tomás-Barberán FA, García-Conesa MT, Espín JC. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence. *Curr Pharm Des.* 2013;19(34):6064-93. (PMID: 23448440)

28. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, et al. Lack of efficacy of resveratrol on C-reactive protein and

- selected cardiovascular risk factors — Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2015;189:47–55. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.04.008>)
29. Poulsen MM, Fjeldborg K, Ornstrup MJ, Kjær TN, Nøhr MK, Pedersen SB. Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852:1124–36 (<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.12.024>)
30. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, Yáñez-Gascón MJ, et al. One-year supplementation with a grape extract containing resveratrol modulates inflammatory-related microRNAs and cytokines expression in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes and hypertensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Res.* 2013;72:69-82. (doi: 10.1016/j.phrs.2013.03.011.)
31. Bakker GC1, van Erk MJ, Pellis L, Wopereis S, Rubingh CM, Cnubben NH, Kooistra T, van Ommen B, Hendriks HF. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):1044-59. (doi: 10.3945/ajcn.2009.28822.)
32. Bo S, Ciccone G, Castiglione A, et al. Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Resveratrol in Healthy Smokers A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *Curr Med Chem.* 2013;20:1323-31. (PMID: 23298135)
33. Boskovic M, Vovk T, Plesnicar BK, Grabnar I. Oxidative Stress in Schizophrenia. *Current Neuropharmacology.* 2011;9:301-12. (doi: 10.2174/157015911795596595.)
34. De Groote D, Van Belleghem K, Devière J, Van Brussel W, Mukaneza A, Amininejad L. Effect of the intake of resveratrol, resveratrol phosphate, and catechin-rich grape seed extract on markers of oxidative stress and gene expression in adult obese subjects. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(1):15-24. (doi: 10.1159/000338634.)
35. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1215:9–15. (doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05842.x)
36. Cottart CH1, Nivet-Antoine V, Beaudoux JL. Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(1):7-21. (doi: 10.1002/mnfr.201200589.)
37. Gambini J, López-Grueso R, Olaso-González G, Inglés M, Abdelazid K, El Alami M, Bonet-Costa V, Borrás C, Viña J. Resveratrol: distribution, properties and perspectives. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2013;48(2):79-88. (doi: 10.1016/j.regg.2012.04.007.)
38. Sahebkar A. Effects of resveratrol supplementation on plasma lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2013;71(12): 822-35. (doi: 10.1111/nure.12081.)
39. Vang O, Ahmad N, Baile CA, Baur JA, Brown K, et al. (2011) What Is New for an Old Molecule? Systematic Review and Recommendations on the Use of Resveratrol. *PLoS ONE* 6(6): e19881. (doi:10.1371/journal.pone.0019881)

3.4 ARTIGO 4

Suplementação com resveratrol não melhora a cognição em pacientes com esquizofrenia: resultados de um ensaio clínico randomizado

Resumo

Introdução: A esquizofrenia é associada com experiências psicóticas e déficits cognitivos. Portanto, a função cognitiva é um dos determinantes mais críticos da qualidade de vida desta patologia. O resveratrol tem sido relacionado com ação neuroprotetora, mas não existem estudos avaliando resveratrol na esquizofrenia. O objetivo deste estudo foi determinar a eficácia da suplementação com resveratrol sobre a cognição em indivíduos com esquizofrenia. **Métodos:** Este é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado (NCT 02062190), em que 19 homens com diagnóstico de esquizofrenia, com idade entre 18 e 65 anos, foram alocados ao grupo resveratrol (200mg) ou ao grupo placebo (200mg), em um 1 mês de acompanhamento. A aplicação de uma série de testes cognitivos permitiu a avaliação do desempenho neuropsicológico (testes Hopkins, Stroop, Wais-R) e dos sintomas (BPRS). **Resultados:** Não houve melhora significativa no desempenho neuropsicológico (memória episódica, memória de trabalho, atenção e concentração, controle inibitório, medidas de interferência, atenção seletiva e flexibilidade mental) e sintomas após um mês de suplementação com resveratrol ($p > 0,05$). **Conclusão:** Um mês de suplementação com resveratrol (200 mg/dia) não melhorou a memória episódica, memória de trabalho, atenção e concentração, controle inibitório, medidas de interferência, atenção seletiva e flexibilidade mental, em comparação com placebo.

Palavras-chave: Resveratrol. Cognição. Esquizofrenia. Nutrientes. Polifenóis.

Abstract

Background: Schizophrenia is associated with psychotic experiences and cognitive deficits. Therefore, cognitive function is one of the most critical determinants of quality of life in this pathology. Resveratrol has been related with neuroprotective action but there are no studies evaluating resveratrol in schizophrenia. The objective of this study was to determine the efficacy of resveratrol supplementation on cognition in individuals with schizophrenia. **Methods:** This is a 1-month randomized, double-blind controlled trial (NCT 02062190), in which 19 men with diagnosis of schizophrenia, aged 18 to 65 years, were assigned to a resveratrol supplement group (200mg) or placebo group (200mg), with a 1-month follow-up. Applying a series of cognitive tests assessed neuropsychology performance (Hopkins Verbal Learning Test, Stroop Color and Word Test, Weschler Adult Intelligence Scale) and Brief Psychiatric Rating Scale assessed psychopathology severity. **Results:** There were no significant improvement in neuropsychology performance (episodic memory, working memory, attention and concentration capacity, inhibitory control, interference measures, selective attention and mental flexibility) and psychopathology severity after 1-month of resveratrol supplementation ($p>0.05$). **Conclusion:** In conclusion, we have shown that 1-month of a resveratrol supplementation (200 mg/day) did not improve episodic memory, working memory, attention and concentration capacity, inhibitory control, interference measures, selective attention and mental flexibility as compared with placebo in patients with schizophrenia.

Keywords: Resveratrol. Cognition. Schizophrenia. Nutrients. Polyphenols.

Resveratrol supplementation did not improve cognition in patients with schizophrenia: results from a randomized clinical trial

Short title: Resveratrol, cognition and schizophrenia

Zortea K^{a,b*}, Franco VC^{a,b}, Guimarães P^b, Belmonte-de-Abreu PS^{a,b}

^a Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

^b Postgraduate Program in Medicine: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

*Corresponding author:

Karine Zortea

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Schizophrenia Program

Av Ramiro Barcelos 2350, Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: karine.personaldiet@gmail.com

Telephone No.: +55 51 84296901

Background

Schizophrenia (SZ) is a severe mental disorder characterized by psychotic experiences, profound disruptions in thinking, affecting language, perception and the sense of self [1]. It is one of the most debilitating psychiatric disorders worldwide [2] and it can impair functioning through the loss of an acquired capability to earn a livelihood, or the disruption of studies [1]. Individuals with SZ experience a range of cognitive deficits and associated dysfunctions in the neural systems. Deficits of prefrontal and hippocampal systems contribute to disturbances in a number of different cognitive domains, each making different contributions to the nature and severity of cognitive impairments [2]. There is consistent evidence suggesting impairment in three cognitive domains: working memory, executive control, and episodic memory. Therefore, cognitive function is one of the most critical determinants of quality of life in this pathology [2].

Resveratrol is a polyphenol, produced naturally in dietary sources including grapevines, pines, berries, legumes and peanuts. It is one of the main agents in the health-promoting effects of red wine and it can be produced by chemical and biotechnological synthesis as a nutritional supplement [3-5]. Resveratrol has been considered the key ingredients responsible for the preventive action of red wine since the stilbene displays a neuroprotective action in various models of toxicity [3,4]. Animal studies have shown that it is able to cross the blood-brain barrier [3].

Studies have been performed to assess the effects of oral resveratrol on cognitive performance in both healthy and cognitively impaired patients [6]. These studies provide initial evidence that resveratrol improves memory performance and

increases the functional connectivity of the hippocampus in older adults [7]. There is mounting evidence that resveratrol exerts neuroprotective effects on neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's, and that it can protect the brain against the damage induced by toxins and disease [4, 8-10]. However, there are no studies evaluating resveratrol in SZ. According to this line of evidence, the objective of this study was to determine the efficacy of resveratrol supplementation on cognition in individuals with SZ.

Methods

This is a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 19 male volunteers, aged 18 to 65 years, with a diagnosis of SZ established by the Structured Clinical Interview for DSM-IV-Axis I Disorders. The research participants followed a 1-month resveratrol supplementation program which was covered by the Public Health Service at the SZ Program of Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. All participants had been on a stable dose of atypical antipsychotic (clozapine only) for at least 6 months and provided signed informed consent. Exclusion criteria were the use of other antipsychotic medications.

The subjects were prescribed two dietary supplements a day (200mg of resveratrol or 200mg of placebo). Resveratrol (*trans*-resveratrol, 98% purified) and placebo (cornstarch) were obtained from a compounding pharmacy in Porto Alegre, RS, Brazil. The subjects were instructed to take the first supplement after the baseline measurements (day 1) and the last supplement at the end of 1-month (day 30). All assessments were taken on the first and last day (day 1 and day 30).

of the 1-month follow-up. They were also instructed to maintain their usual diet and physical activity throughout the study and to abstain from foods containing substantial amounts of resveratrol (e.g., wine, red grapes, peanuts and berries). They were also advised not to take any other food supplements. The team used two practices to monitor and increase the chances of adherence to the study protocol: a) weekly telephone calls during the study period; b) a pill count on the last day (day 30).

A double-blind trial was performed as recorded in the protocol <http://clinicaltrials.gov> (registration No.: NCT 02062190). The Research Ethics Committee of HCPA approved this research study (registration No.: 110553). CONSORT supported the protocol for this trial.

Neuropsychology Assessment

Trained psychologists with expertise in psychiatric disorders assessed cognitive performance by applying a series of cognitive tests which took approximately 40 minutes altogether.

Hopkins Verbal Learning Test (HVLT): This test is meant for individuals 16 years old and older. It evaluates the episodic memory of verbal content, with late and immediate evocation, besides recognition and recall. The test includes a 12-word list with semantic value, and a list that adds another 12 words for late recognition. The tasks include 3 learning trials, 1 delayed recall trial (20-25 minutes later), and 1 late recognition trial [11].

Stroop Color and Word Test: This test assesses inhibitory control, interference measures, selective attention and mental flexibility [12]. It is performed

in three steps: first, the subjects read a list of color words, then they name the color of sets of letters and finally they name the color of the ink of conflicting color words. This final task requires the subjects to inhibit the urge to read the color word.

Weschler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R): The core objective of the WAIS-R is to provide information that can help identify problem-solving difficulties and specific cognitive deficits [13]. The following WAIS-R subtests were used:

Digit span: This subtest involves the oral repetition of numerical sequences in the order they are given (16 items) and the repetition of numerical sequences backwards (14 items), making up 30 points. This subtest investigates immediate repetition (working memory) and recall skills. The task is suspended after two mistakes within the same repetition series.

Letter-number sequencing: combinations of numbers and letters are presented to the subject, who in turn should remember the numbers in ascending order and the letters in alphabetic order. Working memory, attention and concentration capacity stand out among the main functions evaluated by this subtest. It has been suggested in the literature that, among the measures that compose the Working Memory Index, this subtest is the most sensitive in evaluating neuropsychological deficits resulting from damage to the nervous system.

The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) assessed psychopathology severity. BPRS evaluates current symptoms and positive and negative dimensions

(negative scores refer to the sum of BPRS questions 3, 9, 13, 16 and positive scores refer to the sum of BPRS questions 8, 11, 12, 15) [14].

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 for Windows. The results were represented as the mean \pm standard deviation (SD), or median and range, or as percentages (%), as indicated. Data were analyzed by t-test (symmetrical distribution) or Mann-Whitney test (asymmetrical distribution) for continuous variables, whereas the Fisher's exact test was applied for categorical variables. In the pre and post intervention comparisons, the paired Student's t-test was applied for normally distributed variables and the Wilcoxon test was applied for asymmetrical distribution.

Results

In total, 10 subjects with SZ were included in a resveratrol group and 9 subjects with SZ were placed in a placebo group. All subjects had been on clozapine for at least six months. The baseline characteristics of the subject are described in Table 1. The resveratrol and placebo groups were similar in terms of age, education, smoking, and age of onset of the disease. There was a longer length of illness in the resveratrol group, albeit not significant ($p=0.07$).

The participants initially formed an apparently homogeneous population regarding all the assessed parameters. Resveratrol group show higher scores in stroop (word-color-time category) than placebo group, it means that resveratrol group presented worst performance of attention and memory at baseline than placebo group.

Differences between the two groups in the assessed neuropsychology parameters surfaced at the end of the 1-month of the trial are showed in Table 2. BPRS, digits, letter-number sequence were not significantly modified after resveratrol supplementation. In HVLТ, delayed recall trial was reduced ($p=0.03$) in resveratrol group showing worst performance in memory. In the placebo group, we found a significant increase in free recall trials category of HVLТ ($p=0.05$) showing worst performance in memory. In addition, there were no significant side effects.

Discussion

To our knowledge, this is the first report of a clinical trial with resveratrol supplementation and cognition in patients with SZ. The cognitive tasks assessed episodic memory, working memory, attention and concentration capacity, inhibitory control, interference measures, selective attention and mental flexibility. In the present data, there were not differences in symptoms (BPRS), working memory and attention (WAIS-R), inhibitory control, interference measures, selective attention and mental flexibility (Stroop) in resveratrol group as compared to placebo group. HVLТ (delayed recall trial and free recall trials category) showed significant differences after resveratrol and placebo supplementation, respectively, which seems to suggest that both resveratrol and placebo group worsened in episodic memory. This result probably occurred in both groups as a consequence of the course of disease [2].

The benefits of resveratrol for memory and for prevention of neurodegenerative diseases are well documented in laboratory animals but this aspect is only beginning to be explored through a number of ongoing human

clinical trials [15]. Thus, there are conflicting results as to the effect of resveratrol in humans, with some studies reporting improvements while others find no effects [7, 16]. Kennedy et al. [6] studied the vasodilatory action of resveratrol in a placebo-controlled study involving 22 healthy adults, and showed that administration of resveratrol (250 and 500 mg) resulted in dose-dependent increases in cerebral blood flow during cognitive task performance that activates the frontal cortex. Nevertheless, cognitive functions were not affected. In a similar study, Wightman et al, 2015 performed a randomized, double-blind, placebo-controlled, with sixty healthy adults receiving placebo or resveratrol for 28 days. On the end of the study, the performance of cognitively demanding tasks did not result in any clear improvements in cognitive function. Previous study show that the lack of cognitive effects may be due to low resveratrol bioavailability and it reduced efficacy in vivo [17]. The bioavailability of polyphenols is a complex process influenced by several factors such as food composition, dietary patterns, nutritional and pathophysiological status of individuals [8].

Interesting, Witte et al. [7] studied 23 healthy overweight older individuals that completed 26 weeks of resveratrol intake (200 mg/day) and provided initial evidence that supplementary resveratrol improve memory performance. It supports the hypothesis that chronic resveratrol ingestion may exert positive effects on brain function. Possibly, beneficial effects on brain may translate into behavioral improvements after a sufficiently longer duration of resveratrol intake.

There are many reasons for resveratrol's lack of efficacy in human studies. First, there is a considerable heterogeneity in study quality, design and polyphenol

formula/dosage [16]. Second, the optimal resveratrol dose, timing and duration are unknown. Third, resveratrol has relatively low bioavailability due to its substantial and rapid hepatic metabolism. Another possible explanation is the fact that it is the total polyphenols in red wine, not resveratrol alone, that generate the beneficial effects of red wine [18]. And finally, it is difficult to establish good adherence to treatment in patients with psychiatric disorders [19].

It is important to point out that this study must be considered in light of some limitations: the study used a small sample size, specially for outcome measures such as cognitive performance, which ideally require a larger sample than the physiological measures; a crossover method was not included; and the study used a 1-month supplementation period, which could be deemed short. This study provides initial results about resveratrol supplementation on cognitive performance but future long-term clinical trials (greater than six months) with larger sample sizes are needed to consider possible neuroprotective mechanisms of resveratrol.

Conclusion

In conclusion, we have shown that 1-month of a resveratrol supplementation (200 mg/day) did not improve episodic memory, working memory, attention and concentration capacity, inhibitory control, interference measures, selective attention and mental flexibility as compared with placebo in patients with SZ.

References

1. World Health Organization. Schizophrenia. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/> Accessed: Jan 21, 2015.
2. Barch DM. The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu Rev Clin*

- Psychol. 2005;1:321–53. (doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143959)
3. Bastianetto S, Ménard C, Quirion R. Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(6):1195-1201. (doi: 10.1016/j.bbadis.2014.09.011.)
 4. Giovinazzo G, Grieco F. Functional Properties of Grape and Wine Polyphenols. *Plant Foods Hum Nutr.* 2015;70:454-62. (doi: 10.1007/s11130-015-0518-1)
 5. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Ozer NK. Resveratrol: French paradox revisited. *Front Pharmacol.* 2012;3:141. (doi: 10.3389/fphar.2012.00141.)
 6. Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, Lietz G, Okello EJ, Wilde A, Haskell CF. Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(6):1590-7. (doi: 10.3945/ajcn.2009.28641.)
 7. Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Flöel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci.* 2014;34(23):7862-70. (doi: 10.1523/JNEUROSCI.0385-14.2014.)
 8. Pasinetti GM, Wang J, Ho L, Zhao W, Dubner L. Roles of resveratrol and other grape-derived polyphenols in Alzheimer's disease prevention and treatment. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(6):1202-8. (doi: 10.1016/j.bbadis.2014.10.006.)
 9. Rege SD, Kumar S, Wilson DN, et al. Resveratrol Protects the Brain of Obese Mice from Oxidative Damage. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:419092. (doi: 10.1155/2013/419092.)
 10. Jeon BT, Jeong EA, Shin HJ, et al. Resveratrol attenuates obesity-associated peripheral and central inflammation and improves memory deficit in mice fed a high-fat diet. *Diabetes.* 2012;61(6):1444-54. (doi: 10.2337/db11-1498.)
 11. Brandt J, Benedict RHB. Hopkins Verbal Learning Test - Revised. Odessa: Psychological Assessment Resource, 2001.
 12. Golden CJ. Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses. Woodale, IL: Stoelting Company, 1978.

13. Wechsler D. WAIS III-R – Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. Cleveland, OH: Psychological Corporation, 2005.
14. Romano F, Elkis H. Translation and adaptation of the Brief Psychiatric Rating Scale-anchored version (BPRS-A). *J Bras Psiquiatr* 1996;45:43-9.
15. Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health – A comprehensive review of human clinical trials. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011;55:1129–41. (doi: 10.1002/mnfr.201100143)
16. Huhn S, Kharabian MS, Stumvoll M, Villringer A, Witte AV. Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in aging. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:132. (doi: 10.3389/fnagi.2015.00132.)
17. Wightman EL, Haskell-Ramsay CF, Reay JL, Williamson G, Dew T, Zhang W, Kennedy DO. The effects of chronic trans-resveratrol supplementation on aspects of cognitive function, mood, sleep, health and cerebral blood flow in healthy, young humans. *Br J Nutr.* 2015;114(9):1427-37. (doi: 10.1017/S0007114515003037.)
18. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, Wong ND, Muntner P, Graham IM, et al. Lack of efficacy of resveratrol on C-reactive protein and selected cardiovascular risk factors - Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J of Cardiol.* 2015;189:47-55. (doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.008.)
19. Gurmu AE, Abdela E, Allele B, Cheru E, and Amogne B. Rate of Nonadherence to Antipsychotic Medications and Factors Leading to Nonadherence among Psychiatric Patients in Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *Advances in Psychiatry.* 2014; Article ID 475812, 5 pages. (<http://dx.doi.org/10.1155/2014/475812>)

Table 1. Baseline clinical parameters of patients in the resveratrol and placebo groups.

	Resveratrol (n=10)	Placebo (n=9)	P value*
Age (years)	46.40±11.18	41.00±7.87	0.25
Education (in years)	9.90±3.95	10.22±2.10	0.83
Smoking [n(%)]	4(40)	3(33)	1.00
Number of cigarette/day	15 (6 - 20)	30 (20 - 40)	0.11
Age of onset of the disease (years)	23.90±5.58	26.44±9.67	0.49
Length of illness (years)	22.50±10.00	14.56±7.92	0.07
Clozapine dose (mg/day)	485±213.50	600±180.27	0.23
<i>Assessment of Symptoms</i>			
BPRS total score	10.5 (2 - 27)	13 (5 - 21)	0.72
BPRS positive symptoms	0.5 (0 - 5)	0 (0 - 9)	0.97
BPRS negative symptoms	2 (0 - 14)	3 (0 - 8)	0.97
<i>Assessment Neuropsychology</i>			
WAIS-R:			
Digitis	8.50 (0 - 13)	7.5 (1 - 11)	0.76
Letter-number sequences	7.5 (1 - 12)	6 (4 - 12)	0.50
Hopkins Verbal Learning Test:			
HVLT (total of correct responses)	9.9 ± 2,0	11.2 ± 1.3	0.10
HVLT (total of wrong responses)	2 (0 - 5)	2 (0 - 12)	0.78
HVLT (free recall trials)	13.9 ± 4.6	15.2 ± 5.7	0.58
HVLT (delayed recall trial)	43.5 ± 23.1	29.0 ± 11.5	0.11
HVLT (delayed recall trial/time)	24.3 ± 5.7	23.3 ± 11.9	0.86
HVLT (late recognition trial)	7.9 ± 1.7	9.7 ± 2.6	0.10
Stroop Color and Word Test:			
Stroop (word)	0 (0 - 7)	0 (0 - 21)	0.93
Stroop (word-time)	70.1 ± 31.0	58.4 ± 6.6	0.29
Stroop (color)	5 (2 - 13)	3 (0 - 8)	0.16
Stroop (color-time)	104.1 ± 16.5	94.6 ± 22.6	0.32
Stroop (word-color)	8 (2 - 27)	4 (0 - 13)	0.09
Stroop (word-color-time)	173 (123 - 285)	117 (0 - 232)	0.03

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; WAIS-R: Weschler Adult Intelligence Scale; HVLT: Hopkins Verbal Learning Test

Data are shown as the mean ± standard deviation (SD), median and range or relative and absolute frequency. *Independent samples t-test (symmetrical distribution), Fisher's exact test (categorical variables) or Mann-Whitney test (asymmetrical distribution). A two-tailed *P* value < 0.05 was considered significant.

Table 2. Characteristics of subjects with schizophrenia at baseline and after 1-month of resveratrol supplementation or placebo.

	Resveratrol Day 1 (Baseline)	Day 30	<i>P</i> value*	Placebo Day 1 (Baseline)	Day 30	<i>P</i> value*
<i>Assessment of Symptoms</i>						
BPRS total score	10.5 (2.8 - 21.3)	16 (3 - 25.3)	0.48	13 (8 - 18.5)	14 (4 - 17.5)	0.92
BPRS positive symptoms	0.5 (0 - 3.3)	0.5 (0 - 7)	0.25	0 (0 - 4)	0.5 (0 - 2.8)	0.48
BPRS negative symptoms	2 (1.5 - 8)	3 (0 - 8.3)	0.93	3 (1 - 6)	6 (1.5 - 7.8)	0.20
<i>Assessment Neuropsychology</i>						
WAIS-R:						
Digitis	8.5 (0 - 13)	9 (1 - 16)	0.17	7.5 (1 - 11)	8 (2 - 11)	0.23
Letter-number sequence	7.5 (1 - 12)	7.5 (3 - 12)	0.89	6 (4 - 12)	7 (4 - 11)	0.29
Hopkins Verbal Learning Test:						
HVLT (total of correct responses)	9.9 ± 2.0	9.6 ± 1.6	0.71	11.2 ± 1.3	11.1 ± 0.4	1.00
HVLT (total of wrong responses)	2 (0 - 5)	2 (0 - 6)	0.86	2 (0 - 12)	2.5 (0 - 12)	0.08
HVLT (free recall trials)	13.9 ± 4.6	16.2 ± 4.9	0.13	15.2 ± 5.7	18.5 ± 3.5	0.05
HVLT (delayed recall trial)	43.5 ± 23.1	24.2 ± 9.6	0.03	29.0 ± 11.5	25.3 ± 4.7	0.45
HVLT (delayed recall trial/time)	24.3 ± 5.7	35.0 ± 14.4	0.23	23.3 ± 11.9	38.4 ± 22.9	0.21
HVLT (late recognition trial)	7.9 ± 1.7	7.4 ± 2.1	0.55	9.7 ± 2.6	10.0 ± 1.8	0.61
Stroop Color and Word Test:						
Stroop (word)	0 (0 - 7)	1 (0 - 9)	0.83	0 (0 - 21)	0 (0 - 13)	0.47
Stroop (word-time)	70.1 ± 31.0	68.2 ± 16.6	0.85	58.4 ± 6.6	58.5 ± 9.4	0.68
Stroop (color)	5 (2 - 13)	3 (1 - 17)	0.44	3 (0 - 8)	2.5 (0 - 16)	0.46
Stroop (color-time)	104.1 ± 16.5	101.0 ± 22.5	0.41	94.6 ± 22.6	100.8 ± 26.2	0.26
Stroop (word-color)	8 (2 - 27)	8 (0 - 24)	0.31	4 (0 - 13)	5 (1 - 24)	0.39
Stroop (word-color-time)	173 (123 - 285)	153 (118 - 313)	0.72	117 (0 - 232)	152 (93 - 238)	0.83
Non-adherence (pill returned)	-	5 (0 - 12)	-	-	9 (2 - 18)	0.45

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; WAIS-R: Weschler Adult Intelligence Scale; HVLT: Hopkins Verbal Learning Test

Data are shown as the mean ± standard deviation (SD) or median and range. *Paired Student's t-test was applied for normally distributed variables and Wilcoxon test for asymmetrical distribution. A two-tailed *P* value < 0.05 was considered significant.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os efeitos do resveratrol sobre a saúde têm recebido muita atenção nas últimas décadas. Estudos pré-clínicos revelaram resultados promissores sobre seus efeitos benéficos em prevenir e reverter alterações metabólicas induzidas pela obesidade, inflamação e estresse oxidativo. Este trabalho foi o primeiro ensaio clínico randomizado que avaliou a suplementação com resveratrol em humanos com doença psiquiátrica.

Iniciamos apresentando os resultados de um caso clínico de um participante do estudo que evidenciou resultados clínicos relevantes após a suplementação com resveratrol, tais como: redução da PCR, do colesterol, dos triglicerídeos e do escore de *Framingham*. Apesar de ter sido um caso específico, demonstra importantes resultados em relação à melhora do perfil lipídico, da inflamação e da prevenção do risco cardiovascular.

Ao final da pesquisa, observamos que o grupo suplementado não apresentou melhora significativa nos parâmetros avaliados, porém os resultados demonstram pontos relevantes a serem observados na prática clínica. Os principais resultados encontrados foram:

1. A suplementação com resveratrol não apresentou diferenças em relação ao peso corporal, circunferência da cintura, glicose sanguínea e colesterol total. Foi possível observar que o perfil lipídico no grupo placebo piorou e, embora não fossem encontradas diferenças significativas, podemos assumir que o resveratrol pôde prevenir danos no perfil lipídico.
2. Não houve diferenças significativas no TBARS, GPx e os níveis de PCR entre os grupos após um mês de suplementação com resveratrol em comparação com o grupo placebo. No entanto, a suplementação com resveratrol demonstrou uma tendência para reduzir a peroxidação lipídica, OS e inflamação.
3. Não houve melhora significativa no desempenho neuropsicológico (memória episódica, memória de trabalho, atenção e concentração, controle inibitório, medidas de interferência, atenção seletiva e flexibilidade mental) e sintomas após um mês de suplementação com resveratrol.

A literatura científica evidencia que cerca de 17% dos pacientes com esquizofrenia descontinuam o uso da clozapina devido aos efeitos colaterais, incluindo o ganho de peso (Young et al., 1998) e de que a expectativa de vida nesta população é 20% inferior a da população geral (Cerqueira Filho et al., 2006) além das altas taxas de mortalidade devido às DCV (Bresee et al., 2011; Johnsen et al., 2011, WHO, 2015). A mortalidade por DCV é atribuída, em parte, a um aumento da incidência dos fatores de risco modificáveis, tais como a obesidade, o tabagismo, o diabetes, a hipertensão e as dislipidemias (Kunz et al., 2011). Neste contexto, apesar de o resveratrol não ter melhorado os parâmetros cardiovasculares, pudemos observar que a amostra permaneceu estável durante o período de suplementação. Em contrapartida, o grupo placebo apresentou aumento significativo no colesterol total e no LDL, além de aumento em 9,19% nos triglicerídeos e redução de 4,88% no HDL, fatores que elevam o risco cardiovascular neste grupo. Enquanto isso, no grupo suplementado com resveratrol, houve redução de 7,64% nos triglicerídeos e não houve alteração no HDL. Estes resultados têm grande relevância na prática clínica podendo auxiliar na prevenção ou redução dos riscos cardiovasculares.

Apesar de não encontrarmos diferenças significativas nos parâmetros de estresse oxidativo e inflamação, TBARS e PCR mostram uma clara tendência para o aumento no grupo placebo e tendência decrescente no grupo resveratrol após um mês de suplementação. Além disso, a GPx aumentou no grupo resveratrol e diminuiu no grupo placebo. Estas alterações sugerem que o resveratrol tende a oferecer benefícios na prevenção do OS e da peroxidação lipídica, representando um achado clínico relevante já que produtos de peroxidação lipídica são responsáveis por alterações na dinâmica da membrana e podem estar associados com aspectos dos sintomas da esquizofrenia (Dietrich-Muszalska, Olas 2010). Além disso, alterações inflamatórias e danos oxidativos representam a chave de mecanismos fisiopatológicos no sistema nervoso periférico e central associados aos danos no cérebro de pacientes com SZ (Leza et al., 2015).

Os benefícios do resveratrol para memória e prevenção de doenças neurodegenerativas estão bem documentados em estudos com animais, porém existem poucos ensaios clínicos com humanos (Smoliga et al., 2011). Até momento, os resultados são contraditórios, sendo que alguns estudos relatam melhoras, enquanto outros não encontraram efeitos (Witte et al., 2014; Huhn et al., 2015). Um estudo promissor demonstrou melhora no desempenho da memória em indivíduos

que completaram 26 semanas de ingestão de resveratrol (200 mg / dia) suportando a hipótese de que a ingestão crônica de resveratrol pode exercer efeitos positivos sobre a função cerebral (Witte et al., 2014). Esta perspectiva pode justificar a ausência de resultados significativos em nosso estudo, já que a duração da suplementação foi de apenas um mês.

Em relação à análise de citocinas observamos que, desde o início da coleta de dados, estas apresentavam-se em níveis baixos/nulos e que não houve alteração após a intervenção. Acreditamos que a ausência de processo inflamatório na fase inicial do estudo tenha ocorrido por um possível viés na análise laboratorial das amostras, que podem ter sofrido pela baixa sensibilidade do processo. Outra hipótese é de que a presente amostra foi composta por pacientes com esquizofrenia em estágio crônico, o que pode justificar a ausência de processo inflamatório, já que estes ocorrem principalmente nos estágios agudos da doença. Além disso, os critérios de seleção da amostra foram rígidos em relação à presença de comorbidades (excluíram-se dislipidemia e diabetes), ao uso de antipsicóticos (foram incluídos apenas pacientes em monoterapia com clozapina) e foi feito controle prévio da dieta a fim de evitar discrepâncias e grandes fatores confundidores. Tal rigidez na seleção pode justificar os resultados menos robustos, ou seja, uma amostra com menos fatores inflamatórios e sem a presença de doenças agudas. Devido a tantos questionamentos em relação à confiabilidade desta análise, optamos por não apresentar e interpretar tais resultados neste trabalho.

A baixa biodisponibilidade do resveratrol tem sido um problema clássico para esta substância e é frequente a justificativa de que o resveratrol não pode exercer benefícios porque é rapidamente metabolizado e sua presença na corrente sanguínea é insignificante para justificar qualquer efeito. No entanto, os efeitos existem, mesmo que o resveratrol esteja presente em baixas concentrações no plasma. Novas pesquisas devem se concentrar em identificar o metabolito real ou os mediadores responsáveis por esses efeitos. Além disso, para superar a baixa biodisponibilidade, foram realizadas estratégias baseadas em encapsulamentos e modificações que produziram, no entanto, resultados discretos *in vivo*. Outras estratégias anteriormente abordadas em animais, tais como a inibição de citocromo P450 usando inibidores conhecidos como piperina também estão sob avaliação em humanos. Contudo, deve-se ter cautela devido à importância do citocromo P450 no metabolismo de medicamentos (Kennedy et al., 2010). Alguns autores têm estudado

derivados metilados, e derivados estáveis do resveratrol, como o resveratrol trifosfato, que demonstram ser promissores na melhora da biodisponibilidade (De Groote et al., 2012; Walle et al., 2011).

A dose ideal do resveratrol para prevenir ou tratar doenças ainda não foi estabelecida. Poulsen e cols. (2015) e Sahebkar e cols. (2015) recentemente incluíram estudos com diferentes doses de resveratrol em sua revisão e meta-análise. Os ensaios clínicos em humanos variam entre 5mg a 5g. Em muitos casos, além de diferentes doses, observa-se diferentes populações estudadas (excesso de peso, hipertensos, diabéticos, saudáveis), diferente tempo e duração da suplementação, dificultando a interpretação e comparação com estudos prévios.

A relevância da enorme produção de estudos sobre os benefícios do resveratrol ainda não está clara. A literatura científica está repleta de estudos *in vitro* e em animais, em que as condições ideais de pesquisa levaram a muitos efeitos e mecanismos que nem sempre podem ser confirmadas em um contexto fisiológico realista, ou seja, em humanos. A este respeito, o marketing e a mídia foram muito mais rápidos do que a pesquisa. As empresas farmacêuticas devem ser mais cautelosas e aguardar que mais estudos confirmem seus efeitos benéficos e garantam a ausência de qualquer tipo de efeitos adversos ou interações medicamentosas. Há uma série de ensaios clínicos em curso que tratam do resveratrol (www.clinicaltrials.gov) que irá aumentar o conhecimento sobre estes efeitos na saúde humana nos próximos anos. (Tomé-carneiro et al., 2013)

O recrutamento de pacientes para estudos clínicos encontra uma gama de problemas que são a causa de não homogeneidade dos grupos estudados. Portanto, a fim de conseguir resultados mais consistentes e possíveis de serem comparáveis, os critérios de inclusão devem ser padronizados, com especial ênfase para a sintomatologia, idade, gênero, tempo de doença e a condição da medicação. Os parâmetros imunológicos são muito lábeis, portanto os dados devem ser ajustados considerando os fatores de confusão e, em seguida, analisados criticamente. Períodos de *wash-out* devem ter uma duração suficiente para minimizar os efeitos da medicação anterior. Muitas destas últimas condições são rigorosas e difíceis de cumprir na prática clínica e por esta razão alguns autores consideram pacientes no primeiro episódio da doença para fins de estudo. No entanto, existem indicações de que pacientes crônicos diferem significativamente sobre a imunopatologia dos pacientes agudos. Além disso, indivíduos incluídos

como grupo controle devem ser adequadamente pareados por idade e gênero. Por fim, é necessário introduzir procedimentos laboratoriais padronizados, o que irá garantir a reprodutibilidade e a comparabilidade dos resultados.

Outro fator que deve ser considerado é a dificuldade em controlar a adesão em ensaios clínicos randomizados, especialmente em estudos com doença psiquiátrica. Em nosso estudo, houve correlações positivas entre as cápsulas de suplemento devolvidas e a variação da circunferência da cintura, índice de conicidade e peso corporal. Isso significa que a menor adesão ao tratamento pode exercer influência nos resultados obtidos, especialmente no ganho de peso e na obesidade abdominal. A não-adesão é uma das causas mais comuns de falha terapêutica e piores resultados do tratamento, tanto na psiquiatria quanto na medicina em geral. Estima-se que a baixa adesão ocorra em 30-50% de todos os pacientes, independentemente da doença e prognóstico (Gurmu et al., 2014). Portanto, a não-adesão deve sempre ser considerada no planejamento de estratégias de tratamento de pacientes psiquiátricos e na interpretação de resultados em pesquisas sobre o uso de suplementos.

Sugerimos a necessidade de estudos adicionais com uma população amostral maior, que incluam a realização de análises dos marcadores em pacientes sem tratamento e após uso de medicação, com o controle de comorbidades, exercício e tabagismo, além de pesquisas envolvendo pacientes nas diferentes fases da doença, que levem em consideração o tempo da patologia e que façam o comparativo com controles saudáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abe LT, Mota RV, Lajolo FM, et al. Compostos fenólicos e capacidade antioxidante de cultivares de uvas *Vitis labrusca L.* e *Vitis vinifera L.* Ciênc Tecnol Aliment. 2007; 27(2):394-400.
- Aguiar CCT, Alves CD, Rodrigues FAR, et al. Esquizofrenia: uma doença inflamatória? J Bras Psiquiatr. 2010; 59(1):52-7.
- American Diabetes Association. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity (Consensus Statement). Diabetes Care. 2004; 27:596-601.
- American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-V. 5. edição. Artmed, 2014. Disponível em: <http://www.dsm5.org/Documents/Schizophrenia%20Fact%20Sheet.pdf> Acessado em: 21/01/15.
- Bhavnani BR, Cecutti A, Gerulath A, et al. Comparison of the antioxidant effects of equine estrogens, red wine components, vitamin E and probucol on low-density lipoprotein oxidation in postmenopausal women. Menopause. 2001; 8:408-19.
- Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C, et al. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. J Clin Psychiatry. 2007; 68(6):917-23.
- Brasnyo P, Molnar GA, Mohas M, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. Br J Nutr. 2011; 106:383-9.
- Bresee LC, Majumdar SR, Patten SB, et al. Diabetes, cardiovascular disease, and health care use in people with and without schizophrenia. Eur Psychiatry. 2011; 26(5):327-32.
- Brown S, Birthwistle J, Roe L, et al. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. Psychol Med. 1999; 29(3):697-701.
- Cardoso AR, Cabral-Costa JV, Kowaltowski AJ. Effects of a high fat diet on liver mitochondria: increased ATP-sensitive K channel activity and reactive oxygen species generation. J Bioenerg Biomembr. 2010; 42:245-53.
- Cardoso RM, Barrére APN, Trovão FCS. Os fitoquímicos e seus benefícios na saúde. Educ Contin Saúde. 2009; 7:106-9.
- Catalgol B, Batirel S, Taga Y, et al. Resveratrol: French paradox revisited. Front Pharmacol. 2012; 3:141.
- Cerqueira Filho EA, Arandas FS, Oliveira IR, et al. Dislipidemias e antipsicóticos atípicos. J Bras Psiquiatr. 2006; 55(4):296-307.

- Chase KA, Rosen C, Gin H, et al. Metabolic and inflammatory genes in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2015; (225)208-11.
- Cucciolla V, Borriello A, Oliva A, et al. Resveratrol: from basic science to the clinic. *Cell Cycle*. 2007; 6:2495-510.
- Dadheech G, Mishra S, Gautam S, et al. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2008; 50(1):16-20.
- Das S, Mitrovsky G, Vasanthi HR, et al. Antiaging Properties of a Grape-Derived Antioxidant Are Regulated by Mitochondrial Balance of Fusion and Fission Leading to Mitophagy Triggered by a Signaling Network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 345105.
- De Groote D, Van Belleghem K, Devière J, et al. Effect of the intake of resveratrol, resveratrol phosphate, and catechin-rich grape seed extract on markers of oxidative stress and gene expression in adult obese subjects. *Ann Nutr Metab*. 2012; 61(1):15-24.
- Dietrich-Muszalska A, Kontek B. Lipid peroxidation in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010; 64(5):469-75.
- Dietrich-Muszalska A, Olas B. Inhibitory effects of polyphenol compounds on lipid peroxidation caused by antipsychotics (haloperidol and amisulpride) in human plasma in vitro. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11:276-81
- Dolinsky VW, Jones KE, Sidhu RS, et al. Improvements in skeletal muscle strength and cardiac function induced by resveratrol during exercise training contribute to enhanced exercise performance in rats. *J Physiol*. 2012; 590(11):2783-99.
- DSM-IV-TR – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Trad. Cláudia Dornelles. 4. ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2003.
- Elkis H, Gama C, Suplicy H, et al. Brazilian Consensus on second-generation antipsychotics and metabolic disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008; 30(1):77-85.
- Feldeisen SE, Tucker KL. Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007; 32(1):46-60.
- Flamini R, Mattivi F, De Rosso M, et al. Advanced knowledge of three important classes of grape phenolics: anthocyanins, stilbenes and flavonols. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(10):19651-69.
- Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet*. 1993; 341:1103-4.
- Frémont L, Belguendouz L, Delpal S. Antioxidant activity of resveratrol and alcohol-free wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids. *Life Sci*. 1999; 64:2511-21.

Garcia-Alonso J, Periago MJ, Vidal-Guevara ML, et al. Evaluación nutricional y estado antioxidante de un grupo de ancianos institucionalizados de Murcia (España). *ALAN*. 2004; 54(2):180-9.

Ghanim H, Sia CL, Abuaysheh S, et al. An Antiinflammatory and Reactive Oxygen Species Suppressive Effects of an Extract of *Polygonum Cuspidatum* Containing resveratrol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:E1–E8.

Giovinazzo G, Grieco F. Functional Properties of Grape and Wine Polyphenols. *Plant Foods Hum Nutr*. 2015; 70:454-62.

Gurmu AE, Abdela E, Allele B, et al. Rate of Nonadherence to Antipsychotic Medications and Factors Leading to Nonadherence among Psychiatric Patients in Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *Adv Psychiatry*. 2014; Article ID 475812, 5 pages.

Gutiérrez-Rojas L, Azanza JR, Bernardo M, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Spanish Patients with Schizophrenia and Overweight. The CRESSOB Study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014; 42(1):9-17.

Han YS, Zheng WH, Bastianetto S, et al. Neuroprotective effects of resveratrol against β -amyloid-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons: involvement of protein kinase C. *Br J Pharmacol*. 2004; 141(6): 997-1005.

Hassapidou M, Papadimitriou K, Athanasiadou N, et al. Changes in body weight, body composition and cardiovascular risk factors after long-term nutritional intervention in patients with severe mental illness: an observational study. *BMC Psychiatry*. 2011; 11:31.

Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(9):1116-21.

Hjorth P, Davidsen AS, Kilian R, et al. A systematic review of controlled interventions to reduce overweight and obesity in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2014; 130:279-89.

Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444(7121):860-7.

Huhn S, Kharabian MS, Stumvoll M, et al. Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in aging. *Front Aging Neurosci*. 2015; 7:132.

Hui L, Ye M, Tang W, et al. Obesity correlates with fewer symptoms in schizophrenia treated with long-term clozapine: gender difference. *Psychiatry Res*. 2015; 225(3):741-2.

Hung LM, Chen JK, Huang SS, et al. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovasc Res*. 2000; 47:549-55.

Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*. 1997; 275:218-20.

Jeon BT, Jeong EA, Shin HJ, et al. Resveratrol attenuates obesity-associated peripheral and central inflammation and improves memory deficit in mice fed a high-fat diet. *Diabetes*. 2012;61(6):1444-54.

Johnsen E, Gjestad R, Kroken RA, et al. Cardiovascular risk in patients admitted for psychosis compared with findings from a population-based study. *Nord J Psychiatry*. 2011; 65(3):192-202.

Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, et al. Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1590-7.

Kitada M, Koya D. Renal Protective Effects of Resveratrol. *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013: 568093.

Kulkarni SS, Cantó C. The molecular targets of resveratrol. *Biochim Biophys Acta*. 2015;(6)1852: 1114-23.

Leza JC, García-Bueno B, Bioque M, et al. Inflammation in schizophrenia: A question of balance. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; (55):612-26.

Liu K, Zhou R, Wang B, et al. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99(6):1510-9.

Lucena APS, Nascimento RJB, Maciel JAC, et al. Antioxidant activity and phenolics content of selected Brazilian wines. *J Food Compos Anal*. 2010; (23)30-6.

Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001; 25(3):463-93.

Malacrida CR, Motta S. Compostos fenólicos totais e antocianinas em suco de uva. *Ciênc Tecnol Aliment*. 2005; 25(4):659-64.

Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000; 22(1):15-7.

Martin SL, Hardy TM, Tollefsbol TO. Medicinal Chemistry of the Epigenetic Diet and Caloric Restriction. *Curr Med Chem*. 2013; 20(32):4050-9.

McCreadie R, Macdonald E, Blacklock C, et al. Dietary intake of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland: case-control study. *Br Med J*. 1998; 317:784-5.

Mico JA, Rojas-Corrales MO, Gibert-Rahola J, et al. Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case- control study. *BMC Psychiatry*. 2011; 11:26.

Mojtabai R, Nicholson RA, Carpenter BN. Role of Psychosocial Treatments in Management of Schizophrenia: A Meta-Analytic Review of controlled outcome Estudios. *Schizophr Bull*. 1998; 24(4):569-87.

Monteiro LC, Louzã MR. Alterações cognitivas na esquizofrenia: conseqüências funcionais e abordagens terapêuticas. *Rev Psiq Clín.* 2007; 34(2):179-83.

Organização Mundial da Saúde. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Porto Alegre: Artmed; 1993.

Pace-Asciak CR, Hahn SE, Diamandis EP, et al. The red wine phenolictrans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: Implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta.* 1995; 235:207-19.

Pasinetti GM, Wang J, Ho L, et al. Roles of resveratrol and other grape-derived polyphenols in Alzheimer's disease prevention and treatment. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1852(6):1202-8.

Patel KR, Scott E, Brown VA, et al. Clinical trials of resveratrol. *Ann NY Acad Sci.* 2011; (1215):161-9.

Pazvantoglu O, Selek S, Okay IT, et al. Oxidative mechanisms in schizophrenia and their relationship with illness subtype and symptom profile. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 63(5):693-700.

Poulsen MM, Fjeldborg K, Ornstrup MJ, et al. Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852:1124-36.

Radnai B, Tucsek Z, Bogнар Z, et al. Ferulaldehyde, a water-soluble degradation product of polyphenols, inhibits the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in mice. *J Nutr.* 2009; 139:291-7.

Rege SD, Kumar S, Wilson DN, et al. Resveratrol Protects the Brain of Obese Mice from Oxidative Damage. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:419092.

Ruweler M, Gulden M, Maser E, et al. Cytotoxic, cyto- protective and antioxidant activities of resveratrol and analogues in C6 astrogloma cells in vitro. *Chem Biol Interact.* 2009; 182:128-35.

Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, et al. Lack of efficacy of resveratrol on C-reactive protein and selected cardiovascular risk factors - Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J of Cardiol.* 2015;189:47-55.

Said Q, Marx CM, Schwartz JS, et al. Impact of body mass index on the incidence of cardiometabolic risk factors in ambulatory care settings over 5 years or more. *Value Health.* 2010; 13(2);265-72.

Saleem P, Olié JP, Loo H. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: advantages of amisulpride. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17(1):1-8.

Sautter CK, Denardin S, Alves AO, et al. Determinação de resveratrol em sucos de uva no Brasil. *Ciênc Tecnol Aliment.* 2005; (25)3:437-42.

Sirota P, Hadi E, Djaldetti M, et al. Difference in inflammatory cytokine production by mononuclear cells from obese and non-obese schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 1-5.

Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health – A comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res*. 2011; 55:1129-41.

Souto A, Carneiro MC, Seferin M, et al. Determination of trans-Resveratrol Concentrations in Brazilian Red Wines by HPLC. *J Food Compost Anal*. 2001; (14):441-5.

Stervbo U, Vanga O, Bonnesenb C. A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine. *Food Chemistry*. 2007; 101(2):449-57.

Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Saito M, et al. Dietary patterns are associated with obesity in Japanese patients with schizophrenia. *BCM Psychiatry*. 2014; 14:184.

Szkudelska K, Szkudelski T. Resveratrol, obesity and diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2010; 635(1-3):1-8.

Szkudelski T, Szkudelska K. Anti-diabetic effects of resveratrol. *Ann NY Acad Sci*. 2011; 1215:34-9.

Tang PC, Ng YF, Ho S, et al. Resveratrol and cardiovascular health--promising therapeutic or hopeless illusion? *Pharmacol Res*. 2014; 90:88-115.

Timmers S, Konings E, Bilet L, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab*. 2011; (14):612-22.

Tomé-Carneiro J, Larrosa M, González-Sarrías A, et al. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence. *Curr Pharm Des*. 2013; 19(34):6064-93.

Verde, SMML. Impacto do tratamento quimioterápico no estado nutricional e no comportamento alimentar de pacientes com neoplasia mamária e suas consequências na qualidade de vida. São Paulo; 2007. 136 p. Dissertação de mestrado.

Volchegorskii IA, Mester NV. The influence of 3-oxypyridine antioxidants on depression in patients with diabetes mellitus. *Klin Med (Mosk)*. 2007; 85(2):40-5.

Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann NY Acad Sci*. 2011; 1215:9-15.

Witte AV, Kerti L, Margulies DS, et al. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci*. 2014; 34(23):7862-70.

World Health Organization. Schizophrenia. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/>. Acesso em: 21/01/15.

- Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*. 2009; 37(1):1-17.
- Wysokinski A. Blood levels of glucose and insulin and insulin resistance in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8(4):236-41.
- Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, et al. V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101 (4 Supl. 1): 1-20.
- Xie S, Sinha RA, Singh BK, et al. Resveratrol induces insulin gene expression in mouse pancreatic α -cells. *Cell Biosci*. 2013; 3(1):47.
- Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998; 32(1):1-8.
- Zhang XY, Chen C, Xiu MH, et al. Gender differences in never-medicated first-episode schizophrenia and medicated chronic schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(7):1025-33.
- Zortéa K, Bock PM, Moreno DB, et al. Avaliação antropométrica e bioquímica em pacientes com esquizofrenia usuários de clozapina. *Rev Nutr*. 2009; 22(5):697-705.
- Zortéa K, Significant weight loss in patients with schizophrenia in long-term hypocaloric diet: a pilot study. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*. 2016. [No prelo].

ANEXOS

ANEXO A – PROJETO DE PESQUISA, NA VERSÃO APROVADA PELO COMITÊ DA ÉTICA E PESQUISA*

* Projeto de Pesquisa, na versão aprovada pelo Comitê da Ética e Pesquisa, inclui o detalhamento metodológico, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, questionários e escalas utilizados.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA**

EFEITOS DO RESVERATROL NOS MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E DESEMPENHO COGNITIVO EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

PROJETO DE PESQUISA

Doutorado

11/0553

Aluna: Karine Zortéa

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu

Porto Alegre, setembro de 2011.

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA/UFRGS

PROJETO DE DOUTORADO

Autora: Karine Zortéa, Nutricionista (IPA), Especialista em Nutrição Esportiva (Gama Filho), Mestre em Ciências Médicas: Psiquiatria (UFRGS).

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu

Título: Efeitos do resveratrol nos marcadores de risco cardiovascular e desempenho cognitivo em pacientes com esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado

PORTO ALEGRE

2011

1. INTRODUÇÃO

A esquizofrenia constitui o mais comum dos transtornos psiquiátricos graves. Em torno de 1% da população brasileira apresenta esquizofrenia (Mari, Leitão, 2000), sendo a incidência de 1 a 7 casos novos por ano a cada 10.000 habitantes, dependendo do critério diagnóstico adotado. Casos novos são raros antes da puberdade e após os cinquenta anos (Mari, Leitão, 2000).

O diagnóstico envolve o reconhecimento de um conjunto de sinais e sintomas associados ao prejuízo do funcionamento ocupacional ou social (DSM-IV-TR, 2003). Os sintomas podem ser classificados em positivos e negativos, sendo que os positivos refletem um excesso ou distorção das funções normais, como delírios e alucinações, e os negativos trazem uma diminuição ou até a perda dessas funções, como a retirada de contatos sociais e o abrandamento de respostas emocionais (DSM-IV-TR, 2003).

O tratamento da esquizofrenia tem como ênfase o uso de medicamentos antipsicóticos, que têm sido fundamental para melhora dos sintomas. Estes indivíduos requerem um sistema de cuidados multidisciplinar, desde uma abordagem terapêutica, farmacológica, intervenções psicológicas, nutricionais e sociais (Mojtabai et al., 1998). O desenvolvimento escolar e profissional destes pacientes tende a ser afetado pela patologia e estes indivíduos terão dificuldade de ingressar na universidade e até concluir estudos, além de dificuldade de assumir posições de trabalho que exijam maior responsabilidade. Como resultado, o status socioeconômico destes pacientes é reduzido após o início da doença.

Os antipsicóticos típicos são associados com sintomas extrapiramidais (como parkinsonismo, distonias, acatisia e discinesia tardia) e outros eventos adversos graves que têm consequências significativas na qualidade de vida. Já os antipsicóticos atípicos podem trazer maior segurança e tolerabilidade e têm demonstrado ser significativamente mais eficazes que os típicos no controle dos sintomas negativos da psicose e em inúmeras escalas de qualidade de vida e de funcionamento social (Saleem et al., 2002; Monteiro, Louzã, 2007).

Entretanto, apesar das vantagens, o uso dos atípicos está associado a um aumento importante no peso e alterações metabólicas, como as dislipidemias, síndrome metabólica e diabetes. Obesidade e sobrepeso estão presentes em 40-60% desta população, sendo que os fatores de risco cardiovasculares são cerca de

duas vezes maiores do que na população em geral (Birkenaes et al., 2007). Como consequência, a doença cardiovascular já é a principal causa de mortalidade dos pacientes com esquizofrenia (Elkis et al., 2008).

A comprovada baixa qualidade de vida em pacientes esquizofrênicos (Cardoso et al., 2005) tem uma forte relação com distúrbios relacionados à alimentação, como a obesidade, e alterações metabólicas, como stress oxidativo.

Os pacientes com esquizofrenia apresentam alto índice de transtorno emocional como depressão e ansiedade (Cardoso et al., 2007), e sabe-se que alterações emocionais interferem fortemente nas escolhas alimentares (Verde, 2007). Estes pacientes também possuem uma grande prevalência de sobrepeso e obesidade (Leitão-Azevedo et al., 2006; Leitão-Azevedo et al., 2007). A união destes diferentes fatores emocionais, físicos, psicológicos e sociais interagem, sendo que o ganho de peso modifica a autoestima e a atividade social dos pacientes, com consequências na qualidade de vida e funcionalidade.

Outros problemas decorrentes da alimentação inadequada, como obesidade, dislipidemia e diabetes, além de prejudicarem o funcionamento psicossocial, também estão associados à aceleração de processos biológicos, como o estresse oxidativo e processos inflamatórios (Garcia-Alonso et al., 2004). O estresse oxidativo e a inflamação estão envolvidos na patogênese da aterosclerose, complicações da diabetes, resistência à insulina e envelhecimento (Ghanim et al., 2010).

Estudos têm demonstrado que as dietas ricas em gordura, especialmente as gorduras saturadas, induzem a ativação de uma resposta inflamatória nas áreas do hipotálamo envolvidas com o controle da fome e da termogênese, aumentando a expressão de uma série de citocinas pró-inflamatórias ou biomarcadores de inflamação no tecido adiposo (Hotamisligil, 2006).

Os mecanismos fisiológicos que ligam a dieta rica em gordura à inflamação incluem a produção de várias adipocitocinas, incluindo adiponectina, resistina, leptina e/ou citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 (Interleucina-1), IL-6 (Interleucina-6) e TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa). Essas citocinas pró-inflamatórias afetam certos tecidos-alvo, causando inflamação através da ativação de fatores de transcrição que resultam no recrutamento e ativação de macrófagos e infiltração de linfócitos. Todos esses processos estão correlacionados com propensão de desenvolver eventos isquêmicos.

Além disso, esse processo inflamatório prejudica os circuitos neuronais que mantêm o controle homeostático das reservas corporais de energia, favorecendo assim o ganho de massa adiposa, estando associado com resistência à insulina e disfunção endotelial (Hotamisligil, 2006).

Doenças cardiovasculares são a principal causa de morte e doença em todo o mundo. São dependentes não só de fatores predisponentes não modificáveis (idade, sexo e composição genética), mas também de fatores modificáveis, como o estilo de vida. Tanto o colesterol aumentado, obesidade, estresse oxidativo, inflamação e dano endotelial, todos têm grande relevância no desenvolvimento das doenças cardiovasculares (Petrovski et al., 2011).

Um crescente corpo de evidências de estudos pré-clínicos sugerem que o resveratrol, um composto encontrado nas cascas de uvas pretas e no vinho tinto, tem o potencial de impacto de uma variedade de doenças humanas, como câncer, doenças degenerativas, doenças cardiovasculares, obesidade e envelhecimento (Patel et al., 2011). Em um recente estudo, foi evidenciado que a suplementação com resveratrol aumentou os níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em ratos (Rahvar et al., 2011). É extremamente encorajador o desenvolvimento de novos estudos clínicos e sabe-se que doses de até 5 g/dia de resveratrol, tomadas por um mês, são seguras e bem toleradas (Patel et al., 2011).

Diversos medicamentos, suplementos, ervas e vitaminas foram submetidos a estudos *in vitro* e animais para analisar o seu potencial para proteger a cérebro ou melhorar as suas funções cognitivas. Alguns exemplos incluem estatinas, óleo de peixe, o resveratrol, e ginkgo biloba. Em parte, estes foram escolhidos porque as informações pertinentes também estão disponíveis sobre eles a partir estudos epidemiológicos, estudos de intervenção humana normal, os adultos mais velhos, ou ambos. Assim, apesar de seu forte apelo intuitivo, nós ainda não temos evidência convincente para apoiar o uso de suplementação com antioxidantes para aumentar ou manter o status cognitivo em adultos cognitivamente normais ou aqueles diagnosticados com transtorno cognitivo leve. Tem havido um interesse crescente em resveratrol, no entanto, não houve publicação de estudos controlados avaliando o impacto do resveratrol em doenças neurodegenerativas humanas, sobre mudanças relacionadas à idade cognitiva, nem da sua capacidade de aumentar a resistência física em seres humanos (Daffner, 2010).

Estudos têm demonstrado que a alimentação dos pacientes com esquizofrenia é rica em gorduras e pobre em fibras e vitaminas, quando comparados com a população geral (McCreadie et al., 1998), refletindo as más escolhas alimentares destes pacientes e sua associação com a obesidade (Brown et al., 1999). Sabe-se que o resveratrol está associado ao aumento na longevidade e proteção contra doenças cardiovasculares, entre outras, porém existem poucas evidências em seres humanos. Surge então, o interesse em avaliar os benefícios de uma intervenção nutricional em um grupo de pacientes com esquizofrenia.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando o exposto acima, o presente estudo justifica-se pela ausência de estudos avaliando os efeitos da suplementação com resveratrol em indivíduos com esquizofrenia.

3. HIPÓTESE

É proposta a seguinte hipótese:

A suplementação com resveratrol pode melhorar os fatores de risco cardiovasculares e parâmetros cognitivos em pacientes com esquizofrenia em uso de antipsicóticos?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar as alterações nos marcadores de risco cardiovascular em pacientes com esquizofrenia após suplementação com resveratrol.

4.2 Objetivos Específicos

- comparar os níveis de citocinas e BDNF dos pacientes com esquizofrenia antes e depois da suplementação com resveratrol.
- avaliar as variáveis antropométricas (peso, estatura, circunferências da cintura e do quadril) antes e depois da suplementação com resveratrol.

- avaliar se existe alteração nos sintomas da doença e parâmetros cognitivos dos pacientes suplementados com resveratrol.
- comparar as variáveis deste estudo entre o grupo de pacientes suplementados com resveratrol e o grupo suplementado com placebo.

5. METODOLOGIA

Delineamento

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando a suplementação com resveratrol e placebo em pacientes diagnosticados com esquizofrenia.

Amostra

Existem poucos estudos avaliando a suplementação de resveratrol em eventos cardiovasculares e cognitivos. Portanto, os estudos de Kennedy e cols (2010) e Ghanim e cols (2010) serviram como base para estimativa do número de pacientes necessários. Serão incluídos 10 pacientes no grupo resveratrol e 10 pacientes no grupo placebo. A amostra será convidada por conveniência.

Crítérios de Inclusão

A população estudada compreenderá homens de 18 a 65 anos, com diagnóstico de esquizofrenia de acordo com DSM-IV e CID-10. Serão incluídos os pacientes atendidos no Ambulatório de Esquizofrenia e Demência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PRODESQ/HCPA), que preencham os seguintes critérios:

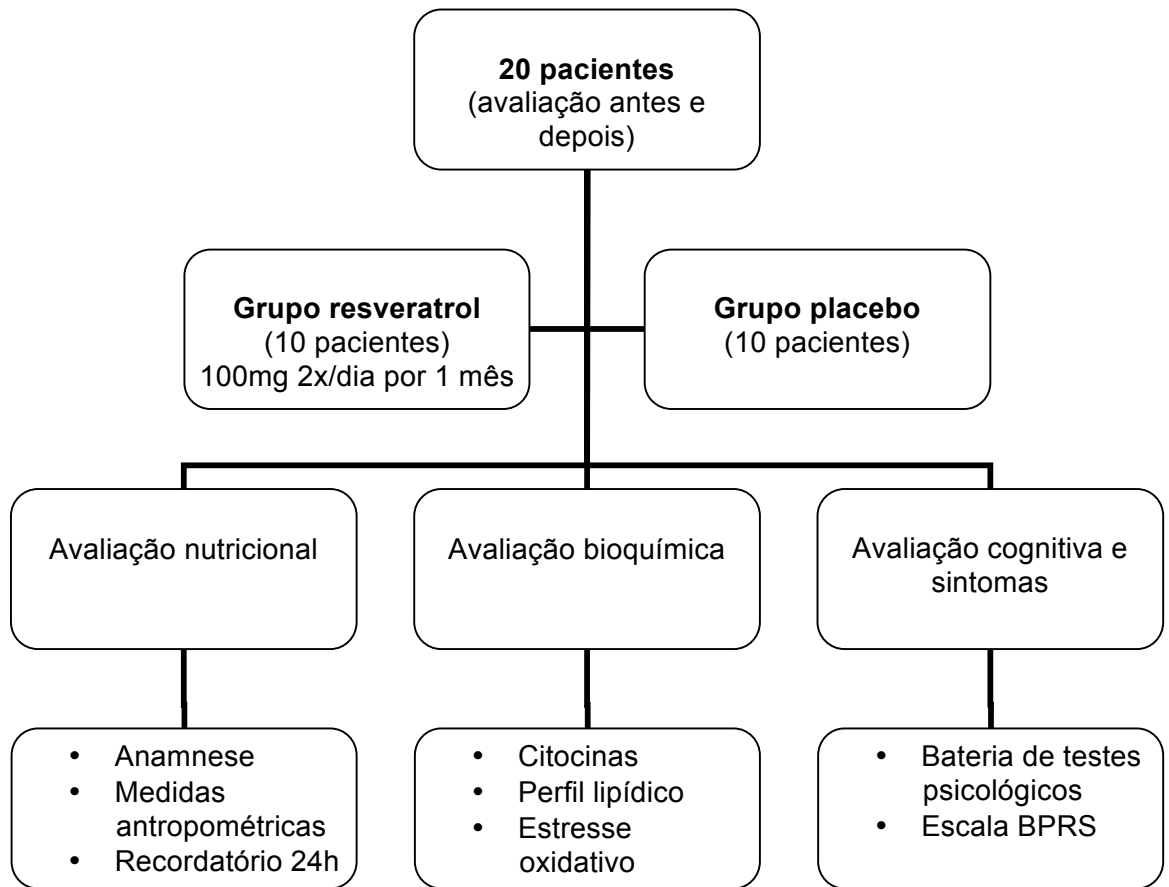
- estar em uso da medicação clozapina há pelo menos 6 meses;
- apresentar IMC acima de 25kg/m² (sobrepeso ou obesidade)

Crítérios de Exclusão

Serão excluídos do estudo pacientes que:

- apresentarem diagnóstico de diabetes
- utilizarem outros medicamentos antipsicóticos, além da clozapina
- não aceitarem participar de alguma etapa da pesquisa.

FLUXOGRAMA DA COLETA DE DADOS



Coleta de Dados

Os pacientes que aceitarem participar do estudo deverão comparecer ao HCPA em data marcada para informarmos dos objetivos do estudo e coleta de dados. Será solicitada a presença de um acompanhante ou responsável, se for necessário.

Para o presente estudo, os pacientes serão randomizados com base em uma tabela de números aleatórios para receber resveratrol ou placebo. Um integrante do estudo, que não fará parte das avaliações e nem da distribuição do suplemento, terá um papel administrativo e será o único a ter conhecimento do que cada paciente estará utilizando. Nem o paciente, nem o avaliador terão conhecimento se as cápsulas distribuídas serão suplemento ou placebo, pois ambas serão idênticas. A substância utilizada como placebo será o amido de milho.

Todos os pacientes participarão das seguintes etapas, no início e ao final de 4 semanas: anamnese, avaliação nutricional, coleta de sangue e aplicação de escalas

psicológicas. O suplemento será entregue ao paciente, juntamente com as devidas orientações para uso.

Avaliação nutricional

A equipe coletará os dados através de entrevistas realizadas com os pacientes que aceitarem participar da pesquisa, nas quais (onde) eles responderão oralmente a um questionário (anexo 1) e terão seus dados antropométricos (peso, altura, circunferência abdominal, percentual de gordura) medidos. A avaliação nutricional será realizada por nutricionistas da equipe. Com a utilização destes dados será possível realizar a classificação do estado nutricional dos pacientes.

Para verificar o peso corporal, os indivíduos devem estar descalços, vestindo roupas leves. Será utilizada uma balança digital antropométrica, da marca Filizola, devidamente aferida e a altura será verificada com o auxílio de um estadiômetro afixado na parede, com variação de 0,1cm, no qual (onde) os indivíduos serão posicionados em pé, descalços, com os calcanhares juntos, costas retas e os braços estendidos ao longo do corpo. Através da razão peso (Kg)/altura (m)² será possível classificá-los quanto ao IMC em: baixo peso (<18,49 Kg/m²), eutrófico (18,5 – 24,99 Kg/m²), sobrepeso (25 – 29,99 Kg/m²) e obesidade (≥ 30 Kg/m²), de acordo com FAO/OMS (1998).

A circunferência abdominal será medida na metade da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior (I Diretriz, 2005), com auxílio de fita métrica inelástica, tendo como unidade de referência até 94cm – classificação normal e acima de 94cm – circunferência abdominal elevada, para o sexo masculino (IV Diretriz, 2007).

O índice de conicidade é amplamente utilizado para a avaliação da obesidade e distribuição da gordura corporal, bem como sua associação com doenças cardiovasculares. Apesar de ter sido proposto há quase 20 anos, o índice tem sido utilizado recentemente em pesquisas de variáveis antropométricas que identificam o grau obesidade abdominal e sua associação com o risco de desenvolvimento de outras patologias, como diabetes, resistência à insulina e hipertensão arterial. O cálculo é feito através da equação: circunferência da cintura (em metros) dividido por 0,109 multiplicado pela raiz quadrada do [peso corporal (em quilogramas) dividido pela altura (em metros)] (Pitanga, Lessa 2004; Afsar et al., 2011).

O percentual de gordura será medido através de bioimpedância elétrica da marca Omron BF 300, classificado segundo Lohman (1992) como: $\leq 5\%$ risco nutricional; 6-14% abaixo da média; 15% média; 16-24% acima da média; $\geq 25\%$ risco para doenças associadas à obesidade, para o sexo masculino.

Inquérito Recordatório de 24 horas (R24h)

O Inquérito Recordatório de 24 horas (R24h) é o instrumento mais comum para investigação do consumo alimentar. O indivíduo reporta todo o alimento (sólido e líquido) consumido durante as prévias 24h. Este método normalmente requer um nutricionista ou entrevistador bem treinado para a realização da entrevista. Podem ser utilizados modelos de alimentos e medidas caseiras para ajudar a quantificar a porção ingerida, o que o torna, neste caso, quantitativo.

Este instrumento é bem aceito pela maioria dos entrevistados, o tempo de administração é curto, o custo é baixo, sendo útil em situações clínicas. Outra vantagem do R24h é o fato de que ele não promove alteração na dieta habitual, uma vez que o relato é posterior à ingestão. Como o período de ingestão é imediatamente anterior, os indivíduos se lembram da maior parte de alimentos que ingeriram (redução do viés de memória). Quando aplicado a grupos de indivíduos fornece a descrição da média de ingestão dietética do grupo (Baxter et al., 2000).

Avaliação bioquímica

Citocinas

A concentração de citocinas séricas será determinada através de citometria de fluxo, utilizando o kit *BD™ Cytometric Bead Array (CBA) Human Inflammatory Cytokines Kit* (BD Biosciences, San Diego, CA). Este kit permite a medida das seguintes citocinas: IL-12p70, IL-6, IL-10, IL-1b, IL-8 and TNF- α . A técnica e análise de dados serão realizadas conforme recomendações do fabricante. Resumidamente, as amostras de soro são incubadas com sete *beads* de captura (referente as sete citocinas analisadas) e posteriormente com anticorpos de detecção conjugados ao fluorocromo PE, por 3h a temperatura ambiente e protegidas da luz. Em seguida, as amostras são lavadas e os dados adquiridos no citômetro de fluxo FACSCalibur (BD Biosciences, San Diego, CA). Os resultados serão analisados através do software *BD CBA Analysis Software* (BD Biosciences, San Diego, CA).

Bateria de testes Cognitivos

A bateria de testes cognitivos incluirá os seguintes instrumentos:

- Hopkins: para avaliação da memória verbal
- Stroop: para avaliação da função executiva
- Dígitos (WAIS-R): para avaliação da atenção
- Sequência de números e letras: para avaliação da memória verbal e atenção

Os testes serão aplicados por uma psicóloga previamente treinada e com experiência em avaliações de pacientes com esquizofrenia. A duração aproximada será de 20min.

Avaliação dos Sintomas

Escala BPRS

Para classificação dos sintomas psiquiátricos será aplicada a escala BPRS (brief psychiatric rating scale). Possui 18 itens, onde considera tanto medidas observacionais quanto a partir de entrevista (anexo 3). Pode ser subdividida em sintomas positivos, sintomas negativos e sintomas afetivos (Andersen et al., 1989). Será aplicada por um psiquiatra da equipe, devidamente habilitado para tal.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As associações entre dados paramétricos serão avaliadas através de *Coefficiente de Correlação* e, em caso de comparações múltiplas, será utilizado o teste de *Análise de Variância* (Anova). Em relação às citocinas, será utilizado o teste *t-Student* para dados paramétricos ou o teste de *Mann-Whitney* para dados não paramétricos. Será utilizada a análise de *Regressão Linear Múltipla* para ajuste de fatores de confundimento (idade, obesidade, IMC, CA).

A análise estatística será realizada através do programa *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS), versão 17.0. Um $p < 0,05$ será considerado significativo.

7 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto será encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa em Saúde do HCPA e, após ser aprovado em seus aspectos éticos, metodológicos e quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, dar-se-á início à coleta de dados.

Serão mantidos sigilo, privacidade e anonimato dos dados coletados. Os pacientes não serão identificados, somente os dados globais serão divulgados em função de sua relevância científica. Esta pesquisa não oferece risco algum para os pacientes que participarem. Os participantes que aceitarem participar do estudo assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

8 ORÇAMENTO

Os valores foram orçados para 20 pacientes, sendo as dosagens realizadas em duplicata (antes e depois da intervenção).

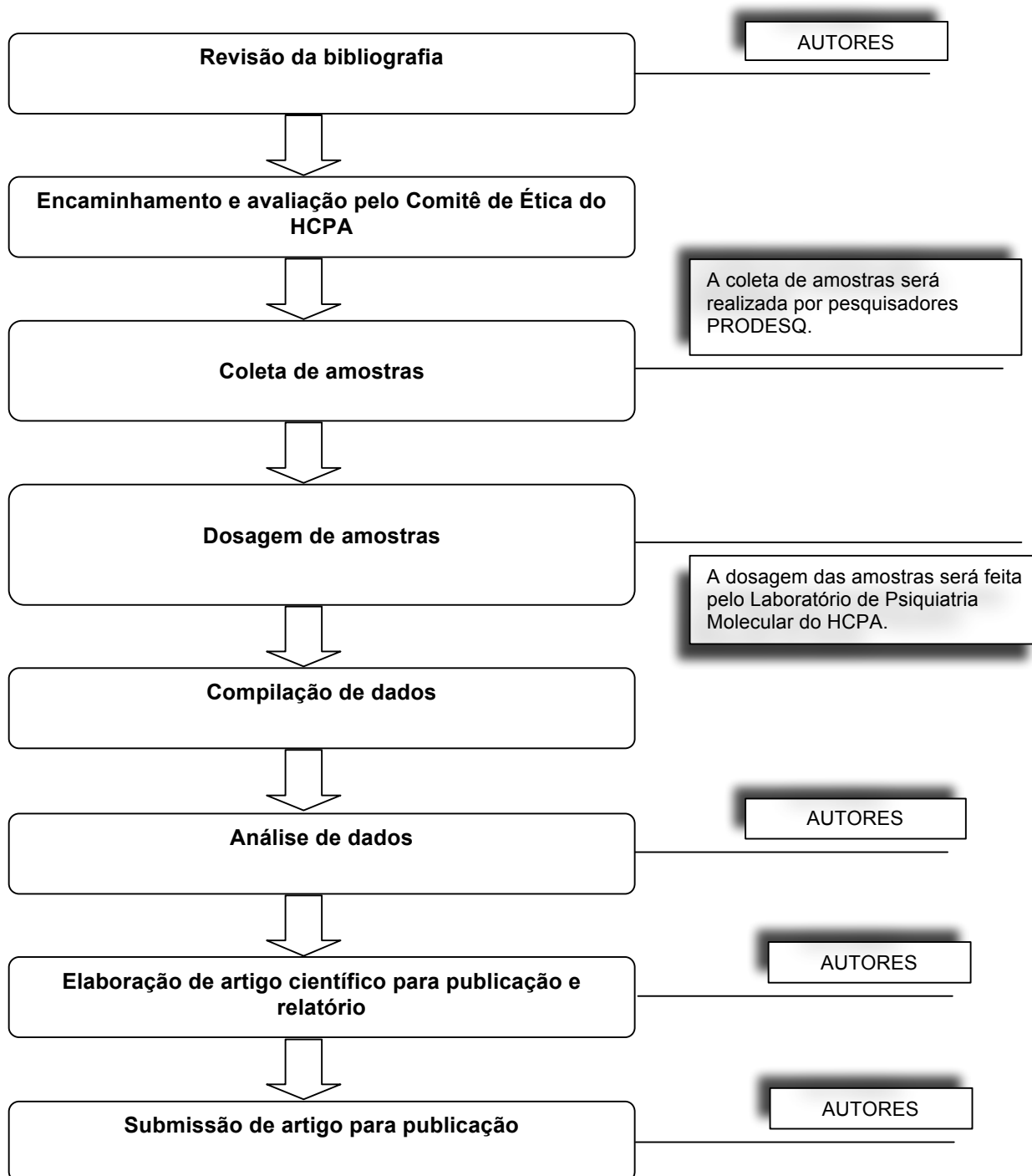
- Suplemento contendo resvetratrol: R\$150,00 x 10 pacientes = R\$1.500,00
- Suplemento contendo placebo: Amido R\$7,50 x 10 pacientes = R\$75,00
- Material para dosagens das citocinas: Kit CBA Human Th1/Th2/Th17 (Cód. 560484 - BD Biosciences) R\$5.900,00
- Coleta de sangue por profissional habilitado: R\$3,00 por paciente x 40 pacientes = R\$150,00
- Taxa de bancada para armazenamento do material biológico: R\$120,00 por mês x 3= R\$360,00
- Xerox para o material das entrevistas (10 folhas por paciente): R\$1,50 por paciente x 40= R\$60,00

Total estimado: R\$ 8.045,00

Os custos orçados pelo projeto serão financiados pelo FIPE/HCPA. Custos excedentes serão de responsabilidade da aluna de doutorado.

9 CRONOGRAMA

ATIVIDADES	1ºsem/ 2011	2ºsem/ 2011	1ºsem/ 2012	2ºsem/ 2012	1ºsem/ 2013	2ºsem/ 2013	1ºsem/ 2014
DISCIPLINAS		X	X	X	X		
COMITÊ DE ÉTICA		X					
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	X	X	X	X	X		
COLETA DE DADOS			X				
ANÁLISE DO MATERIAL				X			
ANÁLISE DOS DADOS					X		
REDAÇÃO DO ARTIGO 1					X	X	
SUBMISSÃO DO ARTIGO 1						X	
REDAÇÃO DO ARTIGO 2						X	X
SUBMISSÃO DO ARTIGO 2							X
APRESENTAÇÃO DA TESE							X

FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DO PROJETO

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afsar B, Elsurer R, Güner E, Kirkpantur A. Which Anthropometric Parameter Is Best Related with Urinary Albumin Excretion and Creatinine Clearance in Type 2 Diabetes: Body Mass Index, Waist Circumference, Waist-to-Hip Ratio, or Conicity Index? *J Ren Nutr*. 2011 Mar 29.

Alley DE, Chang VW. The changing relationship of obesity and disability, 1988-2004. *JAMA*. 2007; 298(17):2020-27.

Allison, DB, Mackell, JA, McDonnell, DD. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatric Services*. 2003; 54:565-7.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(1):4-36.

Andersen J, Larsen JK, Schultz V, Nielsen BM, Korner A, Behnke K, Munk-Andersen E, Butler B, Allerup P, Bech P. The Brief Psychiatric Rating Scale. Dimension of schizophrenia-reliability and construct validity. *Psychopathology*. 1989; 22(2-3):168-176.

Angelucci F, Aloe L, Vasquez PJ, Mathé AA. Eletroconvulsive stimuli alter nerve growth factor but not brain-derived neurotrophic factor concentrations in brains of a rat model of depression. *Neuropeptides*. 2003; 37:51-56.

Baxter YC, Waitzberg DL, Peres G. Métodos não-convencionais; estudo dietético e medida da qualidade de vida. In: Waitzberg DL, editor. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 305-19.

Birkenaes AB, Opjordsmoen S, Brunborg C, Engh JA, Jonsdottir H, Ringen PA, Simonsen C, Vaskinn A, Birkeland KI, Friis S, Sundet K, Andreassen OA. The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(6):917-923.

Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A, McClure MM, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol Psychiatry*. 2008; 63(5):505-511.

Breier A, Schreiber JI, Dyer J, Pickler D. National Institute of Mental Health Longitudinal Study of Chronic Schizophrenia: prognosis and predictors of outcome. *Arch General Psychiatry*. 1991; 48:239-49.

Brown, S., Birthwistle, J., Roe, L., Thompson, C. The unhealthy lifestyle of people with schizophrenia. *Psychol. Med*. 1999; 29(3): 697– 701.

Cacilhas, AA. Mensuração de funcionalidade em pacientes bipolares: avaliação das propriedades psicométricas da fast (functional assessment short test)- versão em português. Porto Alegre; s.n; 2008. 66 p. Dissertação de mestrado. In press.

Cardoso CS, Caiaffa WT, Bandeira M, Siqueira AL, Abreu MA, Fonseca JO. Factors associated with a low quality of life in schizophrenia. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21:1338-1348.

Cardoso CS, Caiaffa WT, Bandeira M, Siqueira AL, Silva JT, Fonseca JO. Depressão na esquizofrenia: prevalência e relação com a qualidade de vida. *Cad. Saúde Pública*. 2007; 23(9): 2035-2048.

Catapano L, Castle D. Obesity in schizophrenia: what can be done about it? Australas Psychiatry. 2004; 12(1):23-25.

Chance B, Machley AL. Assay of catalases and peroxidases. Meth Enzimol. 1954; 2:764-775.

Clauser SB, Bierman AS. Significance of functional status data for payment and quality. Health Care Finance Rev. 2003; 24(3):1-12.

Daffner KR. Promoting Successful Cognitive Aging: A Comprehensive. J Alzheimers Dis. 2010 ; 19(4): 1101-22.

Dickerson F, Boronow JJ, Ringel N, Parente F. Neurocognitive deficits and social functioning in out- patients with schizophrenia. Schizophr Res. 1996; 21: 75- 83.

DSM-IV-TR – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Trad. Cláudia Dornelles. 4a ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2003.

Elgie R, Morselli PL. Social functioning in bipolar patients: the perception and perspective of patients, relatives and advocacy organizations – a review. Bipolar Disorders 2007;9:144-157.

Elkis, Helio et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. Rev. Bras. Psiquiatr. 2008; 30(1): 77-85.

Ertuğrul A, Uluğ B. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on disability in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2002; 105(3):196-201.

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285(19):2486 –2497.

FAO/OMS. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Genebra, 1998.

Faulkner G, Cohn T, Remington G, Irving H. Body mass index, waist circumference and quality of life in individuals with schizophrenia. Schizophr Res. 2007; 90(1-3):174-178.

Ferraro KF, Su Y, Greteback RJ, Black DR, Badylak SF. Body mass index and disability in adulthood: a 20- year panel study. Am J Public Health. 2002; 92(5): 834-840.

Fleck MPA, Leal OF, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Desenvolvimento da versão em português do instrumento de avaliação da qualidade de vida da OMS (WHOQOL- 100). Rev Bras Psiquiatr. 1999; 21(1):19-28.

Garcia-Alonso, Javier, Periago, M^a Jesús, Vidal-Guevara, M^a Luisa et al. Evaluación nutricional y estado antioxidante de un grupo de ancianos institucionalizados de Murcia (España). ALAN. 2004; 54(2):.180-189.

Ghanim H, Sia CL, Abuaysheh S, Korzeniewski K, Patnaik P, Marumganti A, Chaudhuri A, Dandona P. An Antiinflammatory and Reactive Oxygen Species Suppressive Effects of an Extract of Polygonum Cuspidatum Containing resveratrol. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:E1-E8.

Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. Biol Psychiatry. 2004; 56:301-307.

Han, TS, Tijhuis, MAR, Lean, MEJ, Seidell, JC. Quality of life in relation to overweight and body fat distribution. *American Journal of Public Health*. 1998; 88: 1814–1820.

Harvey PD, Bertisch H, Friedman JI, et al. The course of functional decline in geriatric patients with schizophrenia: cognitive-functional and clinical symptoms as determinants of change. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:610–619.

Heslegrave Rj, Awad Ag, Voruganti Lnp. The influence of neurocognitive deficits and symptoms on quality of life in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1997; 22: 235– 243.

Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.

Hulley SB, Cummings SR, Browner WS. *Delineamento Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica*. 2 edição. Porto Alegre: Artmed, 2003. 374p.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84(1):3-28. Brasileira Sobre as Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(1)2-19.

Jaeger J, Vieta E. Functional outcome and disability in bipolar disorders: ongoing research and future directions. *Bipolar Disord*. 2007; 9(1-2):1-2.

Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(Suppl 21):5-9.

Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, Lietz G, Okello EJ, Wilde A, Haskell CF. Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1590–7.

Leitão-Azevedo Carmen Lúcia, Abreu Martha Guerra Belmonte de, Guimarães Lísia Rejane, Moreno Dolores, Lobato Maria Inês, Gama Clarissa Severino et al. Sobrepeso e obesidade em pacientes esquizofrênicos em uso de clozapina comparado com o uso de outros antipsicóticos. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul*. 2006; 28(2):120-128.

Leitao-Azevedo, Carmem Lucia, Guimaraes, Lísia Rejane, Lobato, Maria Inês et al. Ganho de peso e alterações metabólicas em esquizofrenia. *Rev. psiquiatr. clín*. 2007;34 (2): 184-188.

Lohman TG. *Advances in body composition assessment. Current issues in exercise science series. Monograph n.3*. Champaign, IL: Human Kinetics, 1992.

Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000; 22(1):15-17.

Martinez-Arán A, Vita E, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, Gonzalez-Pinto A, Daban C, Alvarez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord*. 2007; 9:103-113.

Matthews D, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Trecher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.

McCreadie, R., Macdonald, E., Blacklock, C., Tilak-Singh, D., Wiles, D., Halliday, J., Paterson, J. Dietary intake of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland: case-control study. *Br. Med. J*. 1998; 317: 784–785.

Mirsa HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the antioxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1972; 217:3170-3175.

Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA, Keefe RS. Relationship of Cognition and Psychopathology to Functional Impairment in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2008;

Mojtabai R, Nicholson RA, Carpenter BN. Role of Psychosocial Treatments in Management of Schizophrenia: A Meta-Analytic Review of controlled outcome Estudios. *Schizophr Bull.* 1998; 24(4): 569-587.

Monteiro LC, Louzã MR. Alterações cognitivas na esquizofrenia: conseqüências funcionais e abordagens terapêuticas. *Rev. Psiq. Clín.* 2007; 34(supl 2): 179-183.

Niendam, TA; Bearden, CE; Johnson, JK; McKinley, M; Loewy, R; O'Brien, M. Neurocognitive performance an functional disability in the psychosis prodrome. *Schizophrenia Research.* 2006; 84: 100-111.

Nuechterlein KH, Robbins TW, Einat H. Distinguishing separable domains of cognition in human and animal studies: what separations are optimal for targeting interventions? A summary of recommendations from breakout group 2 at the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophr Bull.* 2005; 31:870–874.

Organização Mundial da Saúde. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Porto Alegre: Artmed; 1993.

Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward WP, Brown K. Clinical trials of resveratrol. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011;1215: 161–169.

Patterson TL; Klapow JC; Eastham JH; Heaton RK; Evans JD; Koch WL; Jeste DV. Correlates of functional status in older patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1998; 80(1):41-52.

Perlick DA, Rosenheck RA, Kaczynski R, Bingham S, Collins J. Association of symptomatology and cognitive deficits to functional capacity in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008; 99(1-3):192-199.

Petrovski G, Gurusamy N, Das DK. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011;1215:22–33.

Pitanga FJG, Lessa I. Sensibilidade e especificidade do índice de conicidade como discriminador do risco coronariano de adultos em Salvador, Brasil. *Rev. bras. epidemiol* 2004; 7(3): 259-69.

Rahvar M, Nikseresht M, Shafiee SM, Naghibalhossaini F, Rasti M, Panjehshahin MR, Owji AA. Effect of Oral Resveratrol on the BDNF Gene Expression in the Hippocampus of the Rat Brain. *Neurochem Res* (2011) 36:761–65

Rosa AR, Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos JL, Kapczinski F, Vieta E. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemol Ment Health.* 2007; 7;3:5.

Rudman-Laliberte D, Yu B, Scott E, Pajouhandeh P. Exploration of the perspectives of persons with schizophrenia regarding quality of life. *Am J Occup Ther.* 2000; 54: 134– 147.

Saleem P; Olié JP; Loo H. Social functioning and quality of life in the schizophrenic patient: advantages of amisulpride. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17(1):1-8.

Sharma, T; Antonova, L. Cognitive function in schizophrenia deficits: functional consequences and future treatment. *Psychiatric Clinics of North America.* 2003; 26: 25-40.

Strassnig M, Brar JS, Ganguli R. Body mass index and quality of life in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003; 62(1-2):73-76.

Verde, Sara Maria Moreira Lima. Impacto do tratamento quimioterápico no estado nutricional e no comportamento alimentar de pacientes com neoplasia mamária e suas consequências na qualidade de vida. São Paulo; s.n; 2007. 136 p. Dissertação de mestrado. Acessado em: 26/05/2008. Disponível em: http://pandora.cisc.usp.br/teses/disponiveis/6/6133/tde-07032007-114040/publico/Dissertacao_Sara.pdf

Wendel A. Glutathione peroxidase. *Methods Enzymol.* 1981; 77:325-333.

Wills ED. Mechanism of lipid peroxide formation in animal tissues. *Biochem J.* 1966; 99:667-676.

ANEXOS

Anexo 1 - Avaliação Nutricional e Bioquímica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Serviço de Psiquiatria
PRODESQ-HCPA
Nutrição

Protocolo n°

Entrevistador:

ANAMNESE ALIMENTAR

1. Dados de Identificação

Nome: _____ N° Prontuário: _____
 Data 1ª consulta: _____
 Data de nascimento: _____ Idade: _____ Sexo: () M () F
 Origem (cor da pele): _____ Filhos: () não () sim Quantos? _____
 Profissão: _____ Escolaridade: _____
 Estado Civil: () solteiro () casado () divorciado () viúvo
 Endereço: _____ CEP: _____
 Telefones: _____ e-mail: _____
 Nome do acompanhante ou responsável: _____

3. Dados Clínicos

Motivo da consulta: _____
 Última consulta médica: motivo _____ mês: _____
 Já teve acompanhamento nutricional: () não () sim, por quanto tempo? _____
 Patologias do paciente: () DM Tipo I () DM tipo II () HAS () Dislipidemia
 () obesidade () pneumopatia () cardiopatia () hepatopatia () HIV/AIDS
 () anemia () SM () osteoporose Outras: _____
 História familiar: () DM () HAS () Dislipidemia () obesidade
 Outras: _____
 Tabagista: () não () sim, quantos cig./dia? _____ tempo: _____
 Hábito urinário: () normal () alterado: _____
 Hábito intestinal: () normal () constipado () diarreia
 Náuseas/vômitos: () não () sim obs: _____
 Medicações atuais: _____
 Dose da medicação: _____ Tempo de uso: _____
 Início da doença: _____
 Início das medicações e quais? _____
 Diagnóstico do OPCRIT: _____ DSM-IV: _____
 OBS: _____

2. Avaliação Antropométrica

PA: _____ Kg PU: _____ Kg PI: _____ Kg
 Altura: _____ cm IMC: _____ Kg/m²
 CC: _____ cm CQ: _____ cm % gordura: _____
 Relação Cintura/quadril: _____
 Alteração de peso: () não () sim () ganho () perda Qto? _____ Tempo: _____
 Classificação: () desnutrido () eutrófico () sobrepeso () obesidade I
 () obesidade II () obesidade III

Data						
Peso						
Altura						
IMC						
CC						
CQ						
%gordura						
Pressão						

4. Atividade física

() não () sim, Qual o tipo? _____ Frequência: _____ Horário: _____
 Tempo: _____

5. Inquérito dietético

Quantidade de líquidos/dia? _____ tipo: () água () leite () chá
 () café () refrigerantes () sucos naturais () sucos artificiais
 Usa açúcar: () não () sim, quanto? _____
 Usa adoçante dietético: () não () sim, quantas gotas? _____
 Consumo de bebida alcoólica: () não () sim, frequência: _____
 Tipo: () vinho () cerveja () whisky () outros _____ Doses: _____
 Consumo de sal: () não () sim, quanto? _____
 Consumo de frituras: () não () raramente () frequentemente () diariamente
 Tipo de preparações: _____
 Consumo de doces: () não () raramente () frequentemente () diariamente
 Tipo de preparações: _____
 Alergia, Intolerância ou aversões alimentares () não () sim, a que? _____
 - carnes: _____
 - cereais, pães, massas, etc... _____
 - frutas: _____
 - laticínios: _____
 - leguminosas: _____
 - verduras/legumes _____
 Utiliza suplementação alimentar: () não () sim, qual? _____
 Consome algum alimento entre as refeições: () não () sim, quais? _____
 Quem prepara as refeições: () mãe () empregada () paciente () outros: _____
 Horário do sono: dorme _____ acorda _____
 Acorda para comer a noite: () não () sim, o que? _____
 Dorme durante o dia: () não () sim

6. Recordatório Alimentar de 24h

Refeição	Local/ Hora	Quantidade de alimentos ingeridos
Desjejum		
Colação		
Almoço		
Lanche		
Jantar		
Ceia		

7. Cálculo do VET:

9. Dieta Prescrita:

10. Exames Laboratoriais:

Data					
Colesterol Total					
HDL					
LDL					
Triglicerídeos					
Glicose					
PCR					

Anexo 2 – Termo de Consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convite à participação.

Estamos convidando o senhor (a) ou seu familiar a participar da pesquisa "Efeitos do resveratrol nos marcadores de risco cardiovascular e desempenho cognitivo em pacientes com esquizofrenia: um ensaio clínico randomizado". Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

Qual o objetivo desta pesquisa?

Conhecer características clínicas dos pacientes e sua possível relação com alterações de substâncias (proteínas) existentes no sangue, que são responsáveis por inflamação e se associam com problemas cardiovasculares. Existe uma possibilidade de associação dessas alterações no sangue com a esquizofrenia, mas mais estudos devem ser feitos para constatar tal afirmação. Ou seja, este estudo tem por objetivo, de uma forma geral, conhecer um pouco melhor como "funciona" a esquizofrenia.

O que acontecerá neste estudo?

Após os pacientes e familiares responderem às questões em estudo através de questionários será feito um exame de sangue. Este exame será utilizado apenas para observar estas alterações. A coleta de sangue será agendada para uma data estabelecida pelo paciente e/ou familiar e será realizada em jejum de 12 horas. No dia da primeira avaliação, o paciente receberá um suplemento alimentar (contendo resveratrol) ou suplemento placebo (contendo uma substância neutra, que não traz alterações para a saúde e servirá como comparativo) e será orientado sobre o uso correto do mesmo. Estes suplementos não são medicamentos e não trarão alterações no seu tratamento atual. O paciente e o pesquisador apenas saberão se foi ingerido suplemento alimentar ou placebo ao final do estudo, para que não haja interferência nos resultados. O suplemento será utilizado por um mês, quando o paciente será reavaliado novamente para que sejam registradas as evoluções ocorridas. Serão, ao todo, 2 avaliações com cerca de 1 hora de duração.

Quais os benefícios em participar deste estudo?

A sua participação neste estudo poderá proporcionar, no âmbito pessoal, a identificação de algum problema não antes conhecido, além de melhora na atenção, memória e nos marcadores de risco cardiovascular. E no âmbito coletivo, poderá ajudar no desenvolvimento de maior conhecimento da esquizofrenia, principalmente em relação à prevenção dos fatores de risco cardiovascular e déficits cognitivos. Os benefícios ainda não são comprovados e garantidos, este estudo tem o objetivo de testá-los.

Quais são os direitos dos participantes?

Os pesquisadores deste estudo podem precisar examinar os seus registros, a fim de verificar as informações para o objetivo deste estudo. No entanto, os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados deste estudo poderão ser enviados para publicação em um jornal científico, mas você não será identificado por nome. Sua participação no estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isto não afetará o tratamento normal ao que o paciente tem direito. As entrevistas/avaliações serão realizadas no hospital, no dia em que o paciente tiver consulta com o psiquiatra, não trazendo custos adicionais com deslocamento para o paciente.

Quais são os riscos que envolvem este estudo?

Este estudo possui riscos mínimos que são inerentes do procedimento de coleta de sangue. Os riscos da coleta de sangue incluem a possível ocorrência de dor no local, e o

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

12.107.18012
n: 110553 83

possível aparecimento de um "roxo" (hematoma), que desaparece em poucos dias. Pode ocorrer leve desconforto no momento da avaliação nutricional e aplicação dos questionários, o que inclui incômodo ou desconforto para avaliação das medidas ou ao responder os questionários. Todos os procedimentos realizados são rotineiros e os profissionais capacitados. O suplemento alimentar foi testado e mostrou-se ser seguro e bem tolerado em seres humanos.

Quais são as responsabilidades dos participantes?

Os participantes deste estudo comprometem-se a responder fidedignamente as escalas aplicadas pelos médicos pesquisadores e as escalas auto-aplicáveis.

Declaro que:

1. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de minha pessoa.
2. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura na instituição.
3. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente, ou seja, não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, o uso dos resultados que possam surgir deste estudo.
4. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo; tenho mais de 18 anos.
5. Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento e aceito participar do presente estudo.

Se for do meu interesse, poderei ter acesso aos resultados da pesquisa assim que esta for disponibilizada. Caso tenha novas perguntas sobre este estudo, devo chamar: a pesquisadora Nutricionista Karine Zortéa pelo telefone: 51 84296901; o responsável pelo projeto Dr. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu no Departamento de Psiquiatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, telefone 96353809; ou o Comitê de Ética e Pesquisa/HCPA pelo telefone 3359.7640.

Data: _____

Nome do paciente: _____ Ass: _____

Nome do responsável: _____ Ass: _____

Nome do Pesquisador: _____ Ass: _____

Comitê de Ética em Pesquisa
GPPG/HCPA

VERSÃO APROVADA

12/10/12
nº 11053

ANEXO B – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DA ÉTICA E PESQUISA**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO****COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CEP/HCPA), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisou o projeto:

Projeto: 110553

Data da Versão do Projeto: 17/05/2012

Data da Versão do TCLE: 12/07/2012

Pesquisadores:

PAULO SILVA BELMONTE DE ABREU

LISIA REJANE GUIMARAES

Título: EFEITOS DO RESVERATROL NOS MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E DESEMPENHO COGNITIVO EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos, bem como o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as diretrizes e normas nacionais e internacionais de pesquisa clínica, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

- Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa não participaram do processo de avaliação dos projetos nos quais constam como pesquisadores.
- Toda e qualquer alteração do projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA.
- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao CEP/HCPA.
- Somente poderá ser utilizado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no qual conste o carimbo de aprovação do CEP/HCPA.

Porto Alegre, 12 de julho de 2012.


Profª Nadine Clausell
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

ANEXO C – ADENDO AO PROJETO Nº 11/0553

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA

À Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA

Os autores do projeto intitulado “EFEITOS DO RESVERATROL NOS MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E DESEMPENHO COGNITIVO EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”, em situação de pendência sob o nº 11/0553, vem por meio deste solicitar a reavaliação do manuscrito após ter passado por uma revisão de acordo com as diligências encontradas.

Justificativa do estudo: O resveratrol é uma substância descoberta há poucos anos, portanto, a maior parte dos estudos é feita com animais ou utiliza metodologias simples, como estudos transversais. Porém, os dados em animais são promissores e indicam a necessidade de mais ensaios clínicos em humanos. Os principais resultados demonstram benefícios em áreas como hipertensão, resistência à insulina, doenças cardiovasculares, condições inflamatórias, etc (Timmers et al., 2011; Petrovski et al., 2011; Resveratrol Monograph, 2010; Resveratrol Conference, 2010). Além disso, especialistas que participaram da *1st International Conference on Resveratrol and Health (2010)* recomendam pesquisas que envolvam estudos clínicos avaliando o potencial benefício cardiovascular do resveratrol, a identificação de biomarcadores relevantes, e o efeito do resveratrol sobre a inflamação (Resveratrol Conference, 2010).

Pacientes com esquizofrenia possuem prevalência aumentada de fatores de risco cardiovasculares e de prejuízos cognitivos (Zortéa et al., 2009), piorando o prognóstico e dificultando o manejo na prática clínica. De acordo com o embasamento científico estudado e com o perfil de comorbidades destes pacientes, os pesquisadores deste projeto acreditam que a utilização do resveratrol será de grande importância clínica, sendo necessária para tal, a execução de um estudo com adequada metodologia e inédito nesta área.

Seguem abaixo as reformulações feitas no projeto:

- 1- Os autores decidiram por retirar a análise de BDNF deste estudo.
- 2- O projeto está em conformidade com as normas do CONSORT.
- 3- A substância utilizada como placebo será o amido de milho. Os pacientes serão randomizados com base em uma tabela de números aleatórios para receber resveratrol ou placebo. Um integrante do estudo, que não fará parte das avaliações e nem da distribuição do suplemento, terá um papel administrativo e será o único a ter

conhecimento do que cada paciente estará utilizando. Nem o paciente, nem o avaliador terão conhecimento se as cápsulas distribuídas serão suplemento ou placebo, pois ambas serão idênticas.

4- O Termo de Consentimento foi revisado para que haja um melhor entendimento da metodologia do trabalho pelo paciente e/ou familiar:

- O termo “citocinas” foi substituído por “substâncias (proteínas)”.
- Foi esclarecida a possibilidade de inclusão do paciente em grupo placebo.
- Foi informado que o paciente será avaliado nos mesmos dias em que tiver consulta no Serviço de Psiquiatria deste hospital, não trazendo custos adicionais para deslocamento.
- O telefone do CEP foi corrigido. Foram incluídos o telefone de contato do pesquisador responsável e os campos para nome e assinatura do paciente, do responsável e do pesquisador.

Atenciosamente,

Paulo Silva Belmonte de Abreu – Pesquisador Responsável

Karine Zortéa

Referências:

Timmers S, Konings E, Bilet L et al. Calorie Restriction-like Effects of 30 Days of Resveratrol Supplementation on Energy Metabolism and Metabolic Profile in Obese Humans. *Cell Metabolism*. 2011,14(5):612–622.

Petrovski G, Gurusamy N, Das DK. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011;1215:22–33.

Resveratrol Monograph. *Alternative Medicine Review*, 15(2):152-158, 2010.

1st International Conference on Resveratrol and Health. Summary Scientific Working Group Discussion September 16th 2010. Helsingør, Denmark. Resveratrol, 2010. Pg 1-5.

Zortéa K, et al. Anthropometric and biochemical assessment of schizophrenic patients taking clozapine. *Rev. Nutr.* 2009,22(5):697-705.

Zortéa et al. Nutritional status of patients with schizophrenia who attend the Psychosocial Care Center (CAPS), Hospital de Clinicas de Porto Alegre. *J Bras Psiquiatr.* 2010;59(2):126-130.

ANEXO D – ADENDO AO PROJETO N° 11/0553

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA
À Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA

Os autores do projeto intitulado “EFEITOS DO RESVERATROL NOS MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E DESEMPENHO COGNITIVO EM PACIENTES COM ESQUIZOFRENIA: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”, aprovado sob o n° 11/0553, vem por meio deste solicitar inclusão de nova análise bioquímica.

Justificativa da inclusão no estudo:

Acredita-se que o aumento do estresse oxidativo e os processos inflamatórios podem ser relevantes para a fisiopatologia da esquizofrenia (Dadheech et al., 2008; Sirota, 2015; Aguiar, 2010).

O estresse oxidativo produz efeitos deletérios com indução da peroxidação lipídica nas membranas, proteínas e genes (Mahadik et al., 2001), que por sua vez está associado a complicações no tratamento da doença. Neste contexto, antioxidantes podem reduzir os sintomas de depressão, melhorar as funções cognitivas e a qualidade de vida (Volchegorskii, Mester, 2007), influenciando de forma favorável o bem-estar social e funcional (Verde, 2007), o que é muito promissor como adjuvante no tratamento de doenças psiquiátricas.

Ao longo dos últimos dez anos, os estudos demonstram as ações do resveratrol em diversas condições, tais como ação antioxidante, evidenciado em estudos *in vitro* (Ruweler, 2009) e *in vivo* (Bhavnani, 2001);

Seguem abaixo as reformulações feitas no projeto:

- inclusão de análise de Glutathione Peroxidase (GPx) para avaliação de antioxidantes séricos
- inclusão de análise de Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) para avaliação de peroxidação lipídica.

Os custos para aquisição dos kits para análise de GPx e TBARS serão por conta dos pesquisadores. Esta inclusão não gera alterações na metodologia do estudo, pois as amostras sanguíneas já foram coletadas e estão armazenadas sob refrigeração.

Atenciosamente,

Karine Zortéa

Referências:

Dadheech G, Mishra S, Gautam S, Sharma P. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2008;50(1):16-20.

Sirota P, Hadi E, Djaldetti M, Bessler H. Difference in inflammatory cytokine production by mononuclear cells from obese and non-obese schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 2015: 1–5. DOI: 10.1111/acps.12396

Aguiar CCT, Alves CD, Rodrigues FAR, Barros FWA, Sousa FCF, Vasconcelos SMM, Macedo DS. Esquizofrenia: uma doença inflamatória? *J Bras Psiquiatr*. 2010;59(1):52-57.

Mahadik SP, Evans D, Lal H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001;25(3):463-93.

Volchegorskii IA and Mester NV. The influence of 3-oxypyridine antioxidants on depression in patients with diabetes mellitus. *Klin Med (Mosk)*. 2007;85(2):40-5.

Verde, Sara Maria Moreira Lima. Impacto do tratamento quimioterápico no estado nutricional e no comportamento alimentar de pacientes com neoplasia mamária e suas consequências na qualidade de vida. São Paulo; 2007. 136 p. Dissertação de mestrado.

Ruweler M, Gulden M, Maser E, et al. Cytotoxic, cyto- protective and antioxidant activities of resveratrol and analogues in C6 astrogloma cells in vitro. *Chem Biol Interact*. 2009;182:128–135.

Bhavnani BR, Cecutti A, Gerulath A, et al. Comparison of the antioxidant effects of equine estrogens, red wine components, vitamin E and probucol on low-density lipoprotein oxidation in postmenopausal women. *Menopause*. 2001;8:408–419.

ANEXO E – REGISTRO NO CLINICAL TRIALS

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System



ClinicalTrials.gov Protocol and Results Registration System (PRS) Receipt
 Release Date: 01/14/2015

Grantor: CDER IND/IDE Number: 110553 Serial Number:

**Resveratrol, Cardiovascular Risk Markers And
 Cognitive Performance In Patients With Schizophrenia**

This study is currently recruiting participants.

Verified by Karine Zortéa, Federal University of Rio Grande do Sul, January 2015

Sponsor:	Federal University of Rio Grande do Sul
Collaborators:	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.
Information provided by (Responsible Party):	Karine Zortéa, Federal University of Rio Grande do Sul
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT02062190

ANEXO F – REGISTRO NA PLATAFORMA BRASIL

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS

**COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: EFEITOS DO RESVERATROL NOS MARCADORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR E DESEMPENHO COGNITIVO EM PACIENTES COM
ESQUIZOFRENIA: um ensaio clínico randomizado

Pesquisador: Paulo Silva Belmonte de Abreu

Versão: 1

CAAE: 46538915.5.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 060716/2015

Patrocinador Principal: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3359-7640

Fax: (51)3359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.edu.br

ANEXO G – DETALHES METODOLÓGICOS ADICIONAIS

Notificação de Eventos Adversos ao Programa de Monitoramento de Riscos e Eventos Adversos do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA

O evento adverso ocorreu dois dias após a inclusão do participante no estudo, portanto, o mesmo foi excluído desta pesquisa. Após abertura do cegamento, foi identificado que o participante estava alocado no grupo placebo.

Foi relatado um evento adverso inesperado, com necessidade de hospitalização do participante, não associado ao uso da substância em estudo.

O participante permaneceu 25 dias internado no HCPA, com diagnóstico de septicemia por *streptococcus pneumonia* (A40.3), embolia pulmonar (I26.9) e embolia e trombose de outras veias (I82.8). Teve alta hospitalar em condições estáveis de saúde.

ANEXO H – JUSTIFICATIVA PARA PRORROGAÇÃO DA DEFESA DA TESE

Prezados,

Venho por meio deste, solicitar prorrogação do prazo para defesa de Tese de Doutorado, uma vez que, devido a dificuldades com a inclusão de pacientes que preenchessem os critérios de seleção da amostra, a coleta de dados estendeu-se além do cronograma previsto (set/2013 até mar/2015). Além disso, após a coleta de dados, foi realizada a análise de citocinas séricas, porém este método foi invalidado devido a uma provável falha no método utilizado ou descalibração do citômetro. Desta forma, incapacitada de utilizar estes dados, houve a necessidade de modificar os parâmetros do projeto. As dosagens de citocinas serão substituídas por dosagens de TBARS e GPx, cujo material foi comprado com verba complementar disponibilizada pelo orientador. Informo que conclui o estágio docente e integralizei todos os créditos exigidos por este Programa. No entanto, ainda estamos realizando o processo de dosagens e análise estatística. Sendo assim, necessito de maior prazo para:

- Análise estatística e redação dos artigos: 30 a 40 dias
- Tradução e revisão da língua inglesa: 30 a 40 dias
- Submissão para a revista e carta com manifestação de aceitação: 60 a 90 dias
- Total: 4 a 6 meses

Atenciosamente,

Karine Zortéa

Paulo Silva Belmonte de Abreu - orientador

ANEXO I – APRESENTAÇÃO DE PÔSTER NO RESVERATROL REGIONAL MEETING 2015, DIJON - BOURGOGNE – FRANCE



Effects of resveratrol supplementation in patients with schizophrenia: a randomized clinical trial

Karine Zortea^{a,b}, Viviane C Franco ^{a,b}, Lenise P Francesconi^{a,b}, Keila Cereser ^{a,b}, Paulo Belmonte-de-Abreu^{a,b}

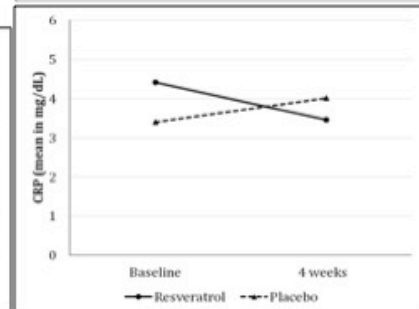
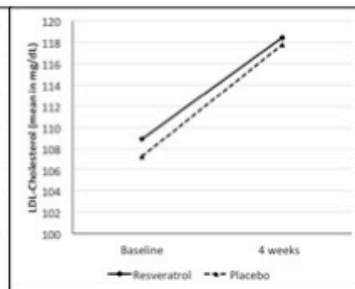
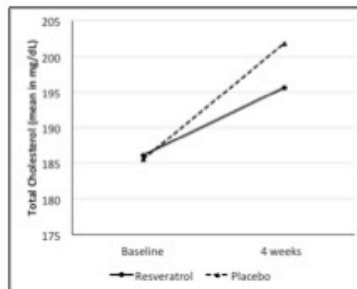
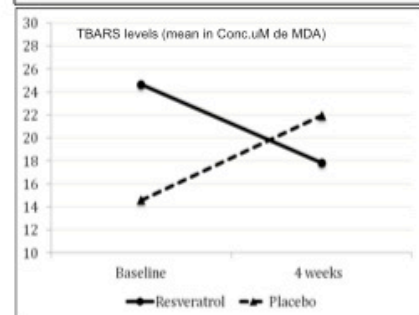
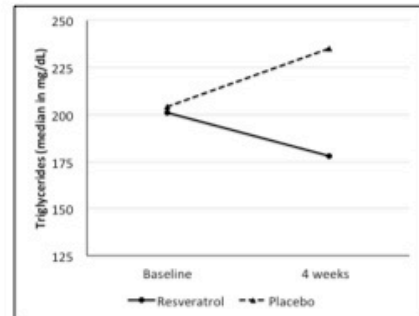
^a Schizophrenia Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

^b Programa de Pós-Graduação em Medicina: Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Background: Patients with schizophrenia (SZ) are generally overweight and with several metabolic disorders. They have less life expectancy, with cardiovascular disease (CVD) the main cause of increased mortality. Additionally, growing evidence suggests that oxidative stress (OS) may be associated with the pathophysiology underlying SZ. Some studies indicate that resveratrol offer protection from OS and CVD, but there is no data about the effect in this population.

Methods: 4-week randomized, double-blind controlled trial (register number: NCT 02062190), in which 19 men with Diagnosis of SZ, aged 18 to 65 years, were assigned to a resveratrol supplement group (200mg) or placebo group (200mg), with a 1-month follow-up. The main outcome measures were anthropometric measures (body weight, waist circumference, body mass index - BMI), cardiometabolic risk factors (lipid profile, glucose), biomarker of inflammation (C-reactive protein - CRP), and lipid peroxidation (TBARS).

Results: The variables and markers examined were not significantly modified after resveratrol supplementation. In placebo group, we found a significant increase in the levels of total cholesterol ($p=0,024$) and LDL-cholesterol ($p=0,002$). Placebo group shows increase in triglyceride (9.19%) and reduction in HDL-cholesterol (4.88%). Triglycerides decreased (7.64%) in resveratrol group. There were no significant adverse events.



Conclusion: Oral resveratrol in reasonably low dosages (200mg daily) show not differences in body weight, waist circumference, glucose, cholesterol, C-reactive protein and TBARS. Therefore, it is possible to note that placebo group worsened lipid profile and, although no significant differences, we can assume that resveratrol could prevent lipid profile damage and the intervention affected lipoprotein metabolism at various levels. In addition, we observed that TBARS and CRP clearly show a decreasing trend in resveratrol group. These findings indicate that resveratrol deserves additional attention for the clinical care of SZ, by its role in comorbidity prevention and protective effect over CVD and OS. Long-term clinical trials (greater than six months) with larger sample sizes are needed to confirm the impact of these and other promising studies.

Financial support: FIPE-HCPA, CAPES

E-mail: karine.personaldiet@gmail.com